

N° D'ORDRE :

14

# THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention SCIENCES

PAR

**Jean BRISOU**

MÉDECIN DE LA MARINE

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACÉTIQUE ET DE SES ESTERS  
SUR LA FERMENTATION LACTIQUE ET LA CROISSANCE DES  
TISSUS NORMAUX ET CANCÉREUX.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 4 décembre 1933 devant la Commission d'examen.

## JURY :

|                 |                              |
|-----------------|------------------------------|
| Président.....  | MM. KIRRMANN, professeur.    |
| Examineurs... { | AVEL, maître de conférences. |
|                 | GENEVOIS, professeur.        |

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548415\\_0054](https://archive.org/details/IA41548415_0054)

N° D'ORDRE :

14

# THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention SCIENCES

PAR

**Jean BRISOU**

MÉDECIN DE LA MARINE

---

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACÉTIQUE ET DE SES ESTERS  
SUR LA FERMENTATION LACTIQUE ET LA CROISSANCE DES  
TISSUS NORMAUX ET CANCÉREUX.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 4 décembre 1933 devant la Commission d'examen.

---

## JURY :

*Président*..... MM. KIRRMANN, professeur.

*Examineurs*... { AVEL, maître de conférences.  
GENEVOIS, professeur.

---

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

# UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

## FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

|                                  |                      |                                             |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
| <i>Doyen.....</i>                | <b>CHAIINE .....</b> | Anatomie comparée et Embryogénie.           |
| <i>Doyens honoraires...</i>      | <b>PADÉ.....</b>     | Recteur de l'Académie de Dijon.             |
|                                  | <b>PICART.....</b>   | Astronomie.                                 |
|                                  | <b>DUPONT.....</b>   | Chimie industrielle.                        |
| <i>Professeurs honoraires...</i> | <b>BÉNARD.</b>       |                                             |
|                                  | <b>VÈZES.</b>        |                                             |
|                                  | <b>VIGOUROUX.</b>    |                                             |
|                                  | <b>SAUVAGEAU.</b>    |                                             |
|                                  | <b>BOUNHIOL.</b>     |                                             |
|                                  | <b>DEVAUX.</b>       |                                             |
|                                  | <b>RICHARD.</b>      |                                             |
|                                  | <b>DUPONT.</b>       |                                             |
|                                  | <b>PICART.....</b>   | Astronomie.                                 |
|                                  | <b>GUINCHANT.</b>    | Physique générale.                          |
|                                  | <b>CHAIINE .....</b> | Anatomie comparée et Embryogénie.           |
| <i>Professeurs...</i>            | <b>TROUSSET...</b>   | Mécanique rationnelle.                      |
|                                  | <b>MERCIER...</b>    | Physique expérimentale.                     |
|                                  | <b>DAGUIN.....</b>   | Géologie et Minéralogie.                    |
|                                  | <b>DAURE.....</b>    | Physique.                                   |
|                                  | <b>KIRRMANN..</b>    | Chimie minérale et Chimie physique.         |
|                                  | <b>FEYTAUD....</b>   | Zoologie et Physiologie animale.            |
|                                  | <b>DANGEARD ..</b>   | Botanique.                                  |
|                                  | <b>GENEVOIS...</b>   | Physiologie végétale et chimie biologique.  |
|                                  | <b>TRUCHET....</b>   | Chimie organique.                           |
|                                  | <b>MILLOUX....</b>   | Calcul infinitésimal et Analyse supérieure. |
|                                  | <b>N .....</b>       | Chimie industrielle.                        |
| <i>Maître de conf. honore.</i>   | <b>MANVILLE.</b>     |                                             |
| <i>Maîtres de conférences..</i>  | <b>AVEL .....</b>    | Zoologie.                                   |
|                                  | <b>GARD .....</b>    | Botanique.                                  |
|                                  | <b>BRUS.....</b>     | Chimie.                                     |
| <i>Maître de conf. adjoint</i>   | <b>ARRIVAUT.</b>     |                                             |
| <i>Secrétaire...</i>             | <b>ARTIGUELONG.</b>  |                                             |



A MA FEMME

A MON FILS

En témoignage de ma très grande  
affection.

A MONSIEUR CHARLES RIBIERE

*Docteur ès Sciences mathématiques,  
Inspecteur général des Ponts et Chaussées,  
Commandeur de la Légion d'honneur,*

IN MEMORIAM

---

A MON PERE ET A MA MERE

En reconnaissance des sacrifices qu'ils  
ont fait pour la réalisation de ce travail.

---

A UN AMI QUI M'EST TRES CHER

## A MON MAITRE

### MONSIEUR LE PROFESSEUR GENEVOIS

*Ancien élève de l'Ecole normale supérieure,  
Professeur de Chimie biologique et de Physiologie végétale à la Faculté  
des Sciences de Bordeaux.*

« C'est en suivant vos cours à la Faculté, puis en devenant un de vos élèves particuliers, que j'ai pris le goût de la recherche scientifique. C'est un grand honneur pour moi de vous avoir eu comme guide. Dès le premier contact, j'ai senti en vous le Maître entièrement dévoué à ses disciples. Quel que soit le moment, ils vous sentent toujours soucieux de les instruire, de les défendre et de faire connaître leurs travaux.

» Vous voudrez bien trouver ici, mon cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon dévouement. »



## PREMIÈRE THÈSE

---

**Action de l'acide monobromacétique et de  
ses esters sur la fermentation lactique  
et la croissance des tissus normaux  
et cancéreux.**



## INTRODUCTION

---

L'idée directrice de ce travail est la suivante : la cellule vivante contient à son intérieur des ferments, qui agissent indépendamment les uns des autres et indépendamment de la croissance. Considérons, par exemple, la cellule de levure : sa vitesse de fermentation est une grandeur que l'on peut facilement doubler, tripler ou quadrupler, sous l'action d'un agent spécifique, nommé facteur Z par Von Euler et Swartz (1924); j'ai eu l'occasion de montrer, en collaboration avec L. Genevois, en 1931, que ce facteur Z, jusqu'ici connu dans les moûts de bière et l'eau de levure, existe également dans les moûts de vins; les levures de vin y sont particulièrement sensibles. Ce facteur disparaît en grande partie au cours de la fermentation. Il augmente l'intensité de fermentation sans faire varier aucunement l'intensité respiratoire, ainsi que j'ai pu le vérifier, après Meyerhof et Iwasaki. Euler et ses collaborateurs, d'autre part, ont pu séparer le facteur Z du « Bios » ou facteur de croissance de la levure.

Inversement, il est possible d'arrêter la fermentation chez des levures hautes typiques, sans arrêter la respiration, ainsi que E. Lundsgaard l'a fait en 1930. Cayrol et Genevois ont complété cette démonstration en 1931, en faisant croître des levures en aérobiose, en présence d'une quantité d'acide monobromacétique suffisante pour arrêter toute fermentation; ils ont pu comparer quantitativement la masse de cellules formées sur glucose avec et sans acide monobromacétique, sur lactate avec et sans acide monobromacétique; dans les trois derniers cas, la cellule se passe de fermentation. Cependant, la croissance aérobie est quantitativement du même ordre dans les quatre cas. Une même levure peut donc

croître aux dépens de la seule fermentation, ou bien aux dépens de la seule respiration, soit sur lactate, soit sur un mélange d'hexose et d'acide monobromacétique à concentration convenable.

Les recherches de O. Warburg, publiées de 1923 à 1927 (rassemblées dans la monographie traduite en 1928), ont montré les analogies entre la cellule de levure et la cellule cancéreuse : la cellule cancéreuse montre, comme les levures typiques, une forte fermentation même en présence d'oxygène. Cette fermentation est une fermentation lactique et non une fermentation alcoolique; ce fait est négligeable en première approximation, car; d'une part, l'énergie dégagée par l'une et l'autre fermentation est la même aux erreurs d'expériences près; d'autre part, les premiers stades des deux fermentations sont les mêmes (hexosephosphates, méthylglyoxal), comme l'ont montré les travaux de C. Neuberg et O. Meyerhof, de 1929 à 1920. Ces travaux sont réunis dans *Chimie de la contraction musculaire* (1932). Warburg a montré, dès 1926, que la cellule cancéreuse peut se multiplier, aux dépens de la seule fermentation lactique, en anaérobiose. Il est impossible d'en conclure, comme on serait tenté de le faire trop facilement, que la fermentation lactique soit indispensable à la cellule cancéreuse; il est de même impossible de conclure que la cellule cancéreuse dans l'organisme, se développe aux dépens de sa fermentation lactique. Les travaux d'Albert Fischer ont montré au contraire (1928), par des cultures de tissu, que la cellule cancéreuse n'est nullement spécifiquement anaérobie; elle se développe même assez mal en anaérobiose. La caractéristique de la cellule cancéreuse est une grande robustesse, et la possibilité de se développer aux dépens des autres cellules adultes.

Il importait donc de savoir si l'on peut inhiber *in vivo* la fermentation lactique de la cellule cancéreuse, sans inhiber sa croissance; c'était répéter, sur la cellule cancéreuse, l'expérience de Cayrol et Genevois sur la levure. L'expérience a montré, une fois de plus, la grande analogie entre les deux

types de cellules : la cellule cancéreuse peut croître et se développer *in vivo*, dans des conditions où 35 à 68 p. 100 de sa glycolyse est inhibée. Non seulement la glycolyse de la cellule cancéreuse est inhibée, mais encore celle des tissus normaux qui est réduite dans les mêmes proportions; le phénomène est particulièrement net au niveau du rein. Ainsi, la cellule normale ou cancéreuse du Rat se comporte comme une cellule de levure; elle peut se développer sans sa fermentation lactique, de même que le muscle peut se contracter sans fermentation lactique (Lundsgaar, 1930).

Plusieurs auteurs avaient déjà cherché à obtenir l'inhibition *in vivo* de la fermentation lactique du tissu animal, en injectant de l'acide monoiodacétique aux animaux : Harrison et Mellanby (1931), Barrenscheen (1931), Neuss (1931), ont essayé ces injections. Tous les expérimentateurs ont trouvé les doses inhibant la glycolyse égales aux doses mortelles. J'ai pu arriver au résultat voulu par deux moyens : le premier en faisant absorber un mélange d'acides halogénés convenablement neutralisé, ajouté au lait destiné à nourrir les animaux. L. Genevois et T. Nicolaieff ont publié en effet, en avril 1932, la non-nocivité des mélanges d'acides halogénés ajoutés à la dose quotidienne de lait. Le second moyen a consisté à injecter un bromacétate non volatil. Ces bromacétates non volatils, non lacrymogènes, ont été introduits dans la technique par la Maison Organico en 1932, sur la demande de L. Genevois. Le bromacétate de glycérol a donné de bons résultats; ce corps forme, à partir d'une solution alcoolique, des suspensions stables dans le sérum physiologique. Ce corps est, en quelque sorte, une graisse bromée; on pourrait le nommer trimonobromacétine; il est remarquablement bien toléré par l'organisme parmi les esters de cet acide.

J'ai pu étudier, avec les conseils et sous la haute direction de M. le Professeur Sabrazès, la morphologie de la cellule cancéreuse inhibée par l'acide monobromacétique; cette cellule est profondément modifiée, par dégénérescence du noyau; il y a pycnose, puis dissociation du noyau. Il y a,

d'autre part, une hyperactivité à la périphérie de la tumeur où des cellules à noyaux monstrueux apparaissent. Malgré cette profonde altération de structure, la cellule se multiplie encore, comme le prouve la masse de tissu cancéreux obtenu; la différence de masse avec les témoins est insignifiante.

Ainsi, voici un agent, le bromacétate de glycérol, *a priori*, très actif sur la cellule. Par injection, son action, du point de vue macroscopique, paraît presque nulle. Pourtant si l'on étudie, au moyen du manomètre, la fermentation lactique du rein ou du tissu cancéreux, on la trouve considérablement diminuée. Si l'on étudie sur coupes la structure du tissu et de la cellule, on la trouve profondément altérée. Ainsi, la physiologie cellulaire et la morphologie cellulaire concordent pour révéler de très profondes modifications dans la cellule. L'emploi simultané des deux méthodes, ce qui n'a pas encore été fait jusqu'ici, permet donc d'avoir une idée assez précise des altérations de la cellule, qui échappent complètement à l'observation superficielle.

Ce travail a été fait en dehors de toute préoccupation thérapeutique. En assimilant la cellule cancéreuse à la cellule de levure, l'action de l'acide monobromacétique ne devait donner aucun résultat intéressant. Par contre, les monobromacétates organiques ont, sur les cellules de micro-organismes en milieu acide, une action toxique, très énergique, bien distincte de l'inhibition de la fermentation alcoolique; H. Quéré a mis en évidence, en 1932, cette action toxique sur des bactéries acétiques incapables d'attaquer les sucres. Gayrol et Genevois, en 1933, ont décrit cette action toxique sur les cellules de levures. Mais en milieu neutre ou très légèrement alcalin, comme le sont les liquides de l'organisme, les monobromacétates organiques sont rapidement saponifiés au contact des cellules vivantes. J'en donnerai plus loin la preuve; dans ces conditions, l'action toxique de l'ester ne peut se manifester, puisqu'il se détruit au fur et à mesure qu'il entre en contact avec la cellule; reste l'action de l'acide monobromacétique lui-même, qui est une action

inhibitrice et non une action toxique. L'acide monobromacétique lui-même peut être considéré comme l'ester bromé de l'acide glycolique; il s'hydrolyse lentement à froid en milieu acide, plus rapidement en milieu alcalin. J. Cayrol, dans sa thèse (1933), a réétudié cette hydrolyse. L'acide monobromacétique lui aussi est donc instable au niveau de la cellule vivante. Il en résulte, que si l'on veut trouver des corps puissamment actifs sur la cellule vivante, il faudra les chercher parmi les corps qui ne sont pas des esters et qui ne sont pas saponifiables par les estérases des cellules. Ainsi, ce travail aura fixé une des conditions auxquelles doit satisfaire un corps physiologiquement actif.

Avant de commencer mon travail, il me sera agréable de remercier tous ceux qui m'ont aidés à le réaliser :

M. le Docteur Cramer, de l'Imperial Cancer Research Fund de Londres, m'a très aimablement adressé un grand nombre de rats et de tumeurs, ainsi que de très précieux renseignements sur la transmission de celles-ci. Je le prie d'agréer l'expression de ma profonde et très respectueuse reconnaissance.

Je remercie, M. le Professeur Borrel, qui, à deux reprises différentes, m'adressa des rats porteurs de sarcome de Jensen.

Je n'oublie pas l'accueil très courtois que M. le Docteur Lacassagne et son assistant, M. le Docteur Samssonov, m'ont réservé dans leur laboratoire de l'Institut du Radium de Paris. C'est grâce à leur obligeance que je sais à l'heure actuelle, opérer convenablement la greffe des tumeurs.

Je dois encore des remerciements, et ceux-là plus chaleureux que les autres, à MM. les Professeurs Réchou et Sabrazès, directeurs du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest, qui, pendant deux ans et demi ont mis les laboratoires de la Fondation Bergonié à ma disposition. Là, M. le Professeur Sabrazès a toujours su me réserver l'accueil paternel qu'il sait donner aux étudiants en quête de ses conseils éclairés.



## PREMIÈRE PARTIE

### EXPÉRIMENTATION SUR LES TISSUS NORMAUX

---

CHAPITRE I. — Mesure de la glycolyse anaérobie des tissus par la méthode monométrique. — Tissus employés.

CHAPITRE II. — Action de l'acide monobromacétique sur les tissus *in vitro*.

CHAPITRE III. — Etude de la toxicité de l'acide monobromacétique et de ses esters.

CHAPITRE IV. — Action sur la glycolyse des tissus normaux *in-vivo*.

CHAPITRE V. — Conclusion de la première partie.

---



## CHAPITRE PREMIER

### MESURE DE LA GLYCOLYSE ANAEROBIE DES TISSUS PAR LA METHODE MANOMETRIQUE TISSUS EMPLOYES

---

#### I. — Mesure de la glycolyse anaérobie des tissus par la méthode manométrique.

La cellule animale, tout comme une cellule de levure, puise son énergie dans deux réactions indépendantes l'une de l'autre : la respiration et la fermentation.

Seule la seconde de ces réactions a fait l'objet de mes investigations.

Pour mesurer l'intensité de fermentation lactique des tissus, je me suis adressé à la méthode manométrique inaugurée par Barcroft et perfectionnée par Warburg en 1923. Cette méthode est décrite dans *Métabolisme des tissus et métabolisme des tumeurs* (1928), de O. Warburg, et dans *Etat actuel de la question des ferments*, de Aubel et Genevois (1929). Krebs a ajouté quelques perfectionnements de détail, rapportés par L. Genevois (1933) dans la *Biologie médicale*.

Sans vouloir donner trop de détails sur ce sujet, je suis obligé de m'arrêter sur ce qui permet de donner aux mesures le plus de précision possible.

Il importe que les coupes soient aussi minces et aussi régulières que possible. On y arrive assez facilement en utilisant deux lames de rasoir type « Gillette », fixées sur un bouchon de liège et distantes l'une de l'autre de 0 mm. 3 à 0 mm. 5. Les lames ainsi écartées, passant en pleine masse de tissu,

y déterminent des coupes de 0 mm. 3 à 0 mm. 5 d'épaisseur. On les recueille dans une boîte de Pétri remplie de liquide de Ringer pour les y égaliser et choisir les plus belles.

Le liquide de Ringer glucosé est préparé en ajoutant le sucre à la solution saline portée à ébullition. Pour éviter la décomposition du  $\text{CO}^3 \text{NaH}$ , on attend le refroidissement pour l'introduire dans la liqueur.

Le liquide était préparé extemporanément chaque fois que j'ai effectué les mesures.

Pour réaliser l'anaérobiose, l'atmosphère du récipient de mesure est constituée par un mélange d'azote et de gaz carbonique dans la proportion de 95 volumes du premier pour 5 volumes du second.

La réalisation de ce mélange est une opération assez délicate. En effet, le commerce ne livre jamais ces deux gaz à l'état pur. L'azote contient, en général, de 2 à 5 p. 100 d'oxygène; or, les mesures, pour être précises, ne supportent pas une teneur en oxygène supérieure à 1 p. 100. Les efforts de l'expérimentateur doivent donc tendre à se débarrasser de l'excès d'oxygène qui permettrait à la cellule de respirer.

La tournure de cuivre chauffée au rouge est un bon moyen, mais il est coûteux. La soude ou la potasse mélangée à l'acide pyrogallique étant moins onéreux, c'est à ce procédé que j'ai donné la préférence. Je fais passer mon azote commercial dans deux tubes de verre de 1 mètre de hauteur sur 5 centimètres de diamètre, contenant une solution concentrée d'acide pyrogallique mélangée à un volume à peu près égal de lessive de soude ou de potasse. Le gaz déjà purifié est ensuite envoyé dans deux laveurs de 1 litre contenant trois quarts de litre du même mélange. Là il achève de se débarrasser de son oxygène.

A la sortie de ces appareils purificateurs, l'azote est accumulé dans un système constitué par deux grands flacons de 10 litres communiquant entre eux par un large tube de caoutchouc adapté à leur partie inférieure. L'un des vases contient de l'eau, le gaz y arrive et chasse le liquide dans son

voisin; les deux récipients étant gradués en demi-litre, il est facile de doser le mélange d'azote et de gaz carbonique aux proportions voulues.

On arrive ainsi à des atmosphères ne contenant pas plus de 0,1 à 0,3 p. 100 d'oxygène. Mes mesures ont été effectuées suivant la technique habituelle : les manomètres agités dans un thermostat réglé à 37°5, je laissais les équilibres s'établir pendant un quart d'heure; au bout de ce temps je faisais les lectures toutes les dix minutes. Celles-ci terminées, j'établissais le poids sec de mes coupes de la façon suivante : pour éviter toute erreur, elles étaient lavées à l'eau distillée, qui les débarrassait de la solution physiologique où elles avaient fermenté; elles étaient ensuite séchées au buvard, puis portées à l'étuve à 110 degrés pendant une heure; elles étaient ainsi desséchées à poids constant.

Les pesées, faites le plus tôt possible, ont été réalisées avec des balances apériodiques de type Longe, sensibles au

$\frac{1}{10^6}$  de milligramme.

Mes résultats ont été calculés de façon à être exprimés en mm<sup>3</sup> de CO<sup>2</sup> dégagé dans l'azote par milligramme de tissu sec et par heure, grandeur désignée par le symbole  $r_{CO^2}^{N^2}$  dans les mémoires Français..

Les constantes de nos récipients variaient de 0,40 à 1,40. Nous les avons calculées suivant la formule :

$$K = \frac{V \frac{273}{T} + Vf \cdot \alpha}{Po}$$

dans laquelle  $Vg$  volume des récipients, était déterminé au moyen du mercure. Cette valeur était de 6.000 environ pour une série de manomètres et de 16.000 pour l'autre.

$T$ , température absolue, était de 37,5 + 273.

$Vf$ , volume de liquide physiologique, était de 1 cm<sup>3</sup> dans les petits récipients, de 2 à 3 dans les autres.

Pour  $\alpha$ , coefficient de Bunsen, nous avons pris 0,52 pour le CO<sup>2</sup> à la température de 37°5.

Enfin le liquide des manomètres étant le liquide de Brodie,  $P_0$  était égal à 10.000, qui correspond à la pression normale.

## II. — Tissus employés.

Les tissus du Rat blanc et les tumeurs de ce même animal m'ont fourni le matériel nécessaire à mes recherches.

Le Rat blanc est un animal d'élevage facile, se reproduisant rapidement et se prêtant assez bien aux expériences de greffes cancéreuses; c'est pour ces raisons que je l'ai adopté.

Pour étudier la glycolyse anaérobie, j'ai choisi dans l'organisme un tissu fermentant bien et se coupant facilement : le rein répond parfaitement à ces exigences.

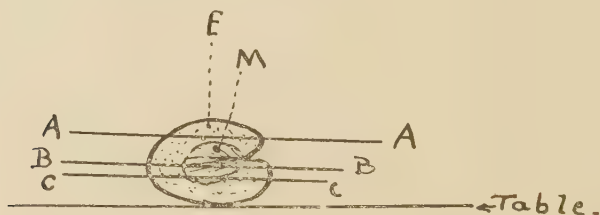


FIG. 1

Quelquefois il m'est arrivé d'utiliser de petits fragments d'intestin grêle; mais avec cet organe on risque de mesurer, en plus de sa glycolyse, la fermentation de quelques bactéries, qu'un lavage même prolongé n'aura pu expulser des cryptes glandulaires.

On verra, au cours de mon travail, que j'ai de temps à autre mesuré le métabolisme du foie, bien que sa glycolyse soit très faible : c'est parce qu'il était utile de voir comment cet organe réagissait au cours du traitement par l'acide monobromacétique ou de ses esters.

Les chiffres donnés pour le rein sont parfois assez divergents, même pour les mesures effectuées simultanément, dans les mêmes conditions, sur les coupes d'un même rein; ce fait tient à la forme de l'organe : si l'on considère un rein posé sur une table comme le montre la figure 1, une coupe

passant en AA ne traverse que l'écorce; la coupe effectuée suivant la ligne BB traverse la moelle et peu d'écorce; enfin si l'on passe par la ligne CC, le rasoir coupe une partie à peu près égale de moelle et d'écorce. Or, la fermentation lactique de la moelle est plus élevée que celle de l'écorce. Une coupe aura donc une glycolyse d'autant plus forte qu'elle sera plus riche en moelle.

Il résulte de ces considérations que, pour établir des conclusions, il est nécessaire de faire un grand nombre de mesures, dont les moyennes seules pourront servir de bases aux lois que l'on veut énoncer.

Le métabolisme cellulaire des tissus du rein a été mesuré pour la première fois par O. Warburg en 1924. Gyorgy, Kellner et Brehme (1928) ont découvert le comportement différent de la moelle et de l'écorce du rein chez le Rat et l'Homme : l'écorce a un métabolisme essentiellement aérobie; la fermentation lactique dans l'azote est assez faible (+ 6,2 en moyenne chez le jeune Rat, + 4,7 chez le Rat adulte). La moelle, au contraire, a une très forte intensité de fermentation dans l'azote (+ 24 pour le Rat jeune); les intensités respiratoires varient en sens inverse : — 27,6 pour l'écorce, — 5,9 pour la moelle. Ces résultats ont été confirmés peu après par Karczag, Sellei et Jany, en 1930, et par Jany et Sellei en 1931. Jany et Sellei trouvent, par exemple : pour la fermentation lactique de l'écorce du rein de Rat, en moyenne 7,9; pour la moelle du rein de Cobaye, 24,8. Il est difficile de séparer dans le rein de Rat l'écorce et la moelle : mes coupes passaient parallèlement au plan de symétrie et comprenaient à la fois écorce et moelle. Dickens et Simer ont publié, en 1930, des mesures faites dans ces conditions, qui donnent des  $R_L^{N_2}$  variant de 13 à 22. Ogata (1934) et Okabe (1932) ont également publié des mesures du métabolisme cellulaire du rein, du même ordre que les précédents. Ils concluent que le quotient respiratoire est voisin de 1 ou

inférieur à 1 (Souris) et que ces tissus ne présentent pas de fermentation lactique en aérobioses. Okabe (1932) trouve, d'autre part : pour l'intensité respiratoire de l'écorce, des chiffres de 5 à 7; pour la moelle, des chiffres allant de 10 à 13, ce qui confirme les travaux de Gyorgy, Keller et Brehme, et de Jany et Sellei.

---

## CHAPITRE II

### ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE QUELQUES ESTERS SUR LES TISSUS *IN VITRO*

---

§ 1. — Historique.

§ 2. — Mesures manométriques et résultats.

#### § 1. — *Historique.*

L'importance de la fermentation lactique dans la cellule animale ayant été reconnue par O. Warburg en 1923-1924, divers auteurs cherchèrent des agents inhibiteurs de cette fermentation. Dès 1925, Schwartz et Oschmann, à Strasbourg, montrèrent que, dans les contractures des muscles traités par l'acide monobromacétique, le taux de l'acide lactique ne dépasse pas celui d'un muscle normal au repos. En 1928, se fondant sur l'analogie de la fermentation alcoolique et lactique, et sur les vieux travaux d'Effront (1891), Lipmann a inhibé la fermentation lactique dans le tissu musculaire au moyen des fluorures; il en a donné, en 1929, une analyse expérimentale, ramenant cette inhibition à celle des estérase, qui sont les agents de première attaque des sucres. En 1930, il a montré que le muscle traité par le fluorure se contracte sans fermentation lactique. Dickens et Simer, en 1929, inhibèrent de même la fermentation lactique dans l'écorce cérébrale de Rat blanc, et chez le sarcome du Rat.

E. Lundsgaard, en 1930, montra que l'acide monoiodacé-

tique arrête spécifiquement la fermentation alcoolique de la levure et la fermentation lactique du muscle; pour des doses convenables de ce corps, la levure continue à respirer et le muscle à se contracter. Il peut encore se contracter aux dépens de l'hydrolyse du phosphagène ou acide créatinephosphorique. Lundsgaard et Henriques (1931), Meyerhof, Lundsgaard et Blaschko (1931) montrèrent quantitativement la relation entre l'énergie dégagée et l'hydrolyse du phosphagène dans la contraction « alactacide ». H. A. Krebs (1931) montrait en même temps que la fermentation lactique des tissus normaux (testicules, substance grise du cerveau) et cancéreux (sarcome du Rat de Jensen) est inhibée par de faibles concentrations ( $3 \cdot 10^{-4}$  normale) d'acide monoiodacétique; la respiration de ces tissus est inhibée en présence de glucose, mais non en présence de lactate, preuve que l'inhibition de la respiration est indirecte. Barrenscheen et Braun, dès la fin de l'année 1930, montrèrent que la glycolyse du sang est inhibée par les divers acides monohalogénés; Barrenscheen, Braun et Dreguss publièrent quelques semaines après, dès 1930, l'inhibition de la glycolyse dans le foie et le rein; ils montrèrent en même temps que le tissu garde la propriété de produire du méthylglyoxal à partir des hexosephosphates; non seulement les estérases, mais encore le coferment et la méthylglyoxalase disparaissent. La fraction pyrophosphate, qui constitue le coferment, disparaît du muscle.

Harrison et Mellanby (1931) inhibèrent la fermentation lactique du carcinome de la Souris *in vitro*, à la concentration N/2.000 d'acide monoiodacétique; ils essayèrent aussi l'inhibition *in vivo* sur les tumeurs du Rat, sur quoi nous reviendrons plus loin.

Krontowski et ses collaborateurs (1932) inhibèrent la croissance de cultures de tissu par des concentrations très faibles (N/10<sup>5</sup>) d'acide monobromacétique; ils tuèrent de même des greffons cancéreux en les trempant dans des solutions d'acide monobromacétique.

Les actions des deux acides, monobromacétique et monoiodacétique, semblent donc identiques et semblables sur les divers tissus normaux et pathologiques. A faible concentration, il n'y a, du moins chez les levures, qu'une inhibition spécifique de la fermentation : Cayrol et Genevois ont montré, en 1931, que les levures typiques, à forte fermentation, peuvent croître sans fermentation, en présence d'une dose faible d'acide monobromacétique. Par contre, chez les Bactéries lactiques, l'inhibition de la croissance et de la fermentation sont pratiquement de paire, d'après Genevois et Nicolaïeff (1932). Aucune expérience ne permettait de montrer que, *in vivo*, on pourrait inhiber la fermentation lactique sans inhiber la croissance des tissus normaux ou pathologiques.

Le mécanisme même de l'action de l'acide halogéné semble complexe : il y a évidemment inhibition de la formation des hexosephosphates; il y a inhibition de la méthylglyoxalase (Barrenschéen, Braun et Dreguss, 1930) et destruction de l'adénylpyrophosphate, qui est l'élément principal du coferment. D'une manière générale, le groupement halogéné, conjugué à un groupement électronégatif, se combine aux amines, aux fonctions aminées; P. Cayrol, dans sa thèse (1934), donne des exemples de ces réactions. L'action de l'acide monohalogéné ne peut donc, sauf dans des conditions expérimentales étroitement précises, se ramener à une réaction chimique unique.

L'action de l'acide monobromacétique *in vitro* est donc connue, en principe; j'ai tenu cependant à répéter ces expériences d'inhibition pour plusieurs raisons :

1° L'inhibition n'avait pas encore été observée à ma connaissance, sur la fermentation du rein, de l'intestin grêle de la peau, du mésentère, du diaphragme;

2° Il était indispensable d'avoir, sur les mêmes tissus de sujets du même élevage, des chiffres comparables aux chiffres d'inhibition obtenus *in vivo* par les procédés nouveaux qui seront décrits plus loin.

## § 2. — *Mesures et résultats.*

J'ai suivi la technique décrite dans le chapitre précédent. Le produit à étudier était ajouté dans les récipients de mesure au liquide de Ringer glucosé, dès le début de l'expérience. Les concentrations en acide monobromacétique indiquées sur les tableaux sont donc les concentrations finales de la solution physiologique contenue dans les récipients. Je partais, en général, d'une solution mère d'acide N/10, dont je faisais la dilution au moment de l'emploi.

Le tableau suivant montre qu'à la concentration de  $10^{-3}$  molécules par litre, l'acide monobromacétique, inhibe d'une façon absolue la fermentation lactique des divers tissus animaux. Pour une concentration de  $3.10^{-3}$  molécules par litre, l'inhibition est encore voisine de 50 p. 100. Enfin, à la dose de  $4.10^{-3}$  molécules par litre, nous sommes à la limite d'action du produit.

Les chiffres donnés par Barrenschéen d'un côté et Krebs de l'autre concordent tout à fait avec les nôtres.

Si on consulte le résultat des mesures obtenues sur les levures par les différents auteurs, on constate que l'acide monobromacétique est beaucoup plus actif sur ces micro-organismes que sur les cellules des Vertébrés.

Ces faits ne doivent pas nous étonner, car les travaux de Lundsgaard et ceux de Cayrol ont montré que l'action des dérivés monohalogénés de l'acide acétique était facteur de la concentration du milieu en ions H. C'est ainsi que l'action toxique des acides diminue si le pH augmente. Une dose arrêtant la fermentation alcoolique à  $\text{pH} = 5$  devient inactive à  $\text{pH} = 7$ . Or, les mesures que nous avons effectuées sur les tissus animaux se passaient nécessairement à un pH voisin de 7,5. On comprend donc aisément que si l'acide monobromacétique inhibe la fermentation alcoolique des levures à la concentration de N/4.000 pour un pH de 5, cette con-

centration sera inactive sur les tissus animaux que l'on doit maintenir à un pH voisin de 7,5.

Ces données ont été confirmées en 1933 par Schroeder et ses collaborateurs dans le cas de l'acide monoiodacétique.

TABLEAU I

*Action de l'acide monobromacétique sur les tissus in vitro.*

| Tissus employés               | Concentration en acide | F $\frac{N^2}{CO_2}$ des coupes en présence d'acide | F $\frac{N^2}{CO_2}$ des coupes témoins |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Peau de rat nouveau-né .....  | N/1000                 | 0                                                   | + 1,2                                   |
| Mésentère .....               | N/1000                 | 0                                                   | + 1,3                                   |
| Diaphragme de jeunes rats ... | N/1000                 | 0                                                   | + 7,6                                   |
|                               | N/2500                 | 0                                                   | + 3                                     |
|                               | N/4000                 | 2,8                                                 | + 2,8                                   |
| Intestin grêle de rat .....   | N/3000                 | 0                                                   | + 4,2                                   |
|                               | N/3000                 | + 2                                                 | + 4,0                                   |
| Rein de rat .....             | N/3000                 | + 3,3                                               | + 4                                     |
|                               | N/3000                 | + 2,6                                               | + 4                                     |
|                               | N/3000                 | + 3,0                                               | + 7,3                                   |
|                               | N/1500                 | + 1,5                                               | + 8                                     |
|                               | N/1500                 | + 1,1                                               | + 7,5                                   |
|                               | N/1500                 | + 1,2                                               | + 3,6                                   |

### CHAPITRE III

#### ETUDE DE LA TOXICITE DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE SES ESTERS

---

§ 1. — Voie buccale.

§ 2. — Voie sous-cutanée.

§ 3. — Comparaison des deux méthodes.

Pour résoudre ce problème, j'ai utilisé deux méthodes. La première consistait à nourrir les animaux avec les corps à étudier.

La seconde, plus brutale, introduisait le produit dans l'organisme, par la voie sous-cutanée.

#### § 1. — *Voie buccale.*

##### A. — Cas de l'acide monobromacétique.

###### a) PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

En 1932, L. Genevois et Mlle Nicolaïeff, étudiant l'action des acides aliphatiques halogénés en  $\alpha$  sur la fermentation lactique bactérienne, montrèrent que l'acide monobromacétique en concentration N/2.000 permettait de conserver le lait à 26 degrés pendant quarante-huit heures sans variation notable de l'acidité.

Dans la même note, ils montrèrent que le lait conservé avec un mélange d'acide moniodacétique et monobromacétique (1 molécule d'acide moniodacétique pour 50 molécules

d'acide monobromacétique) à la concentration finale de N/500 en acides halogénés est sans danger pour l'organisme. Un grand nombre de Rats adultes reçut quotidiennement, pendant six mois, des laits ainsi conservés; jamais ils ne présentèrent de phénomènes d'intoxication ou d'intolérance, leur croissance fut normale.

Partant de ces expériences, j'ai utilisé cette technique pour introduire les acides halogénés dans l'organisme des Rats afin d'étudier leur action sur le métabolisme de fermentation lactique de leurs cellules.

Au début de mes expériences, j'ai ajouté l'acide monochloracétique aux deux autres dérivés halogénés. L'acide monochloracétique, étant plus stable, devait être moins facilement détruit au cours de la digestion. C'est donc en raison de sa plus grande stabilité que nous l'ajoutions aux deux autres acides.

Genevois et Nicolaïeff ont montré que le lait traité par des quantités d'acide halogéné suffisantes pour sa conservation ne présentait aucun danger; j'ai cherché à introduire des doses maxima d'acide halogéné dans l'organisme; j'ai cherché la dose toxique ou du moins dangereuse pour les animaux, et ses répercussions physiologiques sur les tissus. Ce second problème était sensiblement différent du premier.

Mon mélange initial était constitué selon la formule suivante : pour une certaine quantité  $x$  de liquide :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{Cl} - \text{COOH} = 1,2 \text{ N} \\ \text{CH}_2\text{Br} - \text{COOH} = 0,136 \text{ N} \\ \text{CH}_2\text{I} - \text{COOH} = 0,005 \text{ N} \end{array} \right.$$

Neutralisé par KOH à 0,60. Au point de vue de l'acidité, une telle solution était tamponnée à un pH voisin de 3.

L'expérience m'a montré par la suite que notre mélange contenait une trop forte proportion d'acide monochloracétique; néanmoins, je tiens à relater les faits tels que je les ai observés.

J'ai pris deux lots de Rats blancs, de race Bordelaise :

Le lot n° 1, composé au début de l'expérience de 20 animaux, recevait par jour 250 grammes de lait cru, auquel j'ajoutais 1 p. 100 du mélange formulé tout à l'heure. En outre, les Rats pouvaient manger 250 grammes de pain et des légumes verts à discrétion (choux, salades, carottes, etc.);

TABEAU II

*Étude de la toxicité de l'acide monobromacétique par voie buccale.*

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

|                                                               | LOT N° 1                                                                                                                                                           | LOT N° 2                                                                             |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre d'animaux .                                            | 20                                                                                                                                                                 | 24                                                                                   |
| Poids moyen.....                                              | 150 g.                                                                                                                                                             | 160 g.                                                                               |
| Aliments.....                                                 | 250 g. de lait.<br>250 g. de pain.<br>Légumes à discrétion.                                                                                                        | <i>Idem.</i>                                                                         |
| Mode d'administration<br>d'acide par tête et<br>par jour..... | 10 % du mélange des<br>3 acides dans le lait<br>= 1 mg. 89 d'acide<br>bromacétique.                                                                                | 10 % du mélange des<br>3 acides dans le lait<br>= 18 mg. 9, d'acide<br>bromacétique. |
| Mortalité.....                                                | Nulle même au bout de<br>plusieurs mois de traite-<br>ment.<br>Extension de l'expé-<br>rience à 200 rats pen-<br>dant 20 mois avec ce<br>régime.<br>Mortalité = 0. | Accidents au bout de<br>8 jours de traitement.<br>Mortalité 100 %.                   |

Le lot n° 2, comprenant 24 Rats, absorbait par jour 250 grammes de lait cru additionnés de 10 p. 100 du mélange, 250 grammes de pain et des légumes verts à volonté.

Les animaux du lot n° 1 recevaient donc par jour 1 milligramme d'acide monobromacétique par tête; ils ont pu supporter indéfiniment cette dose sans présenter aucun symptôme d'intoxication. En collaboration avec L. Genevois et Mlle Nicolaïeff, j'ai poussé à fond cette étude en nourrissant environ 200 Rats pendant plus de vingt mois avec du lait

conservé par l'acide monobromacétique. La vitesse de croissance des animaux ne s'est pas ou très peu montrée retardée.

Les animaux du lot n° 2 recevaient 18 milligrammes d'acide monobromacétique par jour et par tête. Au bout de huit jours de traitement, des accidents d'intoxication se sont déclarés, qui ont entraîné la mort d'un grand nombre de nos bêtes.

Au début de leur maladie, les Rats se tenaient blottis les uns sur les autres au fond de leur cage; ils avaient perdu leur élan habituel et laissaient de côté leur nourriture. Deux jours après, le poil se relevait et les animaux présentaient un écoulement séro-sanguinolent au niveau des narines, une toux sèche, quinteuse, entrecoupée d'efforts respiratoires paraissant très pénibles. On notait, en outre, de la diarrhée et un amaigrissement très rapide (26 grammes en cinq jours.) Cinq à six jours après le début des symptômes d'intoxication, les Rats succombaient.

A l'autopsie, on notait : une congestion intense au niveau des poumons, congestion que des nécropsies en série ont permis de voir débiter aux sommets, s'étendre à la région hilare et gagner les bases. On remarquait également un météorisme intense au niveau de l'intestin.

Macroscopiquement, le rein et le foie ne présentaient rien de bien frappant. Tout au plus, le rein était-il un peu friable.

Les coupes histologiques ont permis de constater une véritable apoplexie pulmonaire.

Au niveau du rein, une lésion très inconstante et très discrète des glomérules (Prof. Sabrazès).

Arrêtons-nous un instant sur le météorisme constaté au niveau du gros intestin. Ce phénomène pourrait, en effet, surprendre au cours d'une intoxication par l'acide monobromacétique inhibiteur des fermentations. Ce corps inhibe les fermentations lactique et alcoolique, mais il est sans action sur les fermentations azotées. Il laisse donc le champ libre aux protéolyses intestinales, et c'est, je pense, à ce proces-

sus que l'on doit attribuer ce météorisme intestinal considérable observé au cours de nos autopsies.

La conclusion de cette première série d'expériences est donc qu'un Rat de 160 grammes en moyenne s'accommode fort bien de 2 milligrammes d'acide monobromacétique par jour, mais qu'il n'en supporte pas 18 milligrammes.

#### b) SECONDE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Dans cette seconde série, j'ai utilisé des Rats porteurs de tumeurs. Les expériences en cours avaient un double but : étudier la toxicité des produits et leur action sur le métabolisme et la croissance des tumeurs.

Je ne m'occuperai dans ce chapitre que de la toxicité de l'acide.

En utilisant le mélange de trois acides halogénés à la dose de 3,5 p. 100 dans du lait cru, j'ai pu faire supporter à mes animaux 9 mg. 53 d'acide monobromacétique par tête et par jour sans observer le moindre symptôme d'intoxication.

Une fois mon mélange épuisé, j'ai employé une solution nouvelle, dont voici la formule :



j'avais ainsi supprimé l'acide monochloracétique et augmenté la dose d'acide moniodacétique.

Avec un tel mélange, j'ai pu faire supporter à mes animaux des doses considérables de produit. C'est ainsi qu'un lot de Rats cancéreux a reçu par jour et par tête 41 mg. 7 d'acide monobromacétique pendant quatorze jours et 55 mg. 6 du même acide pendant le même temps. Cela faisait une dose de 1 g. 261 pendant les vingt-huit jours de traitement pour chaque animal.

Au bout de ce laps de temps, les animaux n'avaient mani-

festé aucun trouble; ils furent sacrifiés simplement pour des mesures manométriques.

L'acide monobromacétique est donc un corps relativement peu toxique puisqu'un Rat de 160 grammes peut en supporter en moyenne 43 milligrammes par jour, et cela pendant un mois, sans présenter aucun trouble.

TABLEAU III

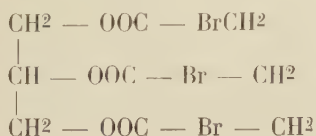
*Étude de la toxicité de l'acide monobromacétique par voie buccale.*

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

|                                                                                    |                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durée d'expérience.. . . . .                                                       | Trois quinzaines,                                                                                                                                |
| Nature et poids des animaux...                                                     | Rats blancs, race anglaise. Poids moyen : 120 g.                                                                                                 |
| Alimentation par tête et par jour.....                                             | 30 g. lait, pain et légumes verts à discrétion.                                                                                                  |
| Administration de l'acide ....                                                     | 1 <sup>o</sup> Mélange des 3 acides pendant la première quinzaine;<br>2 <sup>o</sup> Mélange des 2 acides pendant les deux dernières quinzaines. |
| Dose d'acide absorbée par tête et par jour.....                                    | 1 <sup>re</sup> quinzaine : 9 mg. 53;<br>2 <sup>e</sup> quinzaine : 41 mg. 7;<br>3 <sup>e</sup> quinzaine : 55 mg. 7.                            |
| Total de l'acide absorbé par chaque animal pendant les 45 jours de traitement..... | 1 g. 361.                                                                                                                                        |
| Accidents et mortalité.....                                                        | Néant.                                                                                                                                           |

B. — Cas des esters de l'acide monobromacétique.

Je me suis surtout attaché à l'étude du bromacétate de glycérol. J'avais à ma disposition le trimonobromacétate de glycérol d'une pureté satisfaisante.



Ce corps se présente sous l'aspect d'un liquide jaune foncé de densité  $d = 1,589$ , très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, mais désagréable à manipuler à cause des gaz lacrymogènes qu'il dégage en solution alcoolique (bromacétate d'éthyle).

Pour utiliser le produit, je prépare une solution saturée dans l'alcool à 95 degrés. Mes Rats sont alors nourris avec un mélange de pain et de lait, additionné d'une quantité variable d'ester. Les expériences effectuées suivant cette technique nous ont permis de conclure qu'un Rat de 120 grammes peut supporter indéfiniment 7 milligrammes d'ester sans présenter aucun trouble.

Le bromacétate de glycérol en solution alcoolique devenant, comme nous venons de le dire, lacrymogène, les animaux ne mangent pas toujours avec un très grand appétit. C'est là une difficulté assez sérieuse pour établir un traitement bien régulier.

## § 2. — *Voie sous-cutanée.*

En 1930, Barrenscheen, Braun et Dreguss montrèrent que l'injection sous-cutanée de l'acide monobromacétique en solution neutre détermine rapidement la mort du Lapin à la dose de 50 à 100 milligrammes par kilogrammes.

Neuss, en 1931, établit que la mort survient chez le Lapin et la Souris avant que l'action sur le métabolisme musculaire soit évident.

La même année, Harrison et MELLANBY injectèrent l'acide monoiodacétique sous la peau de Rat porteur de tumeurs. Ils durent atteindre la dose mortelle pour obtenir une action sur le métabolisme des tumeurs.

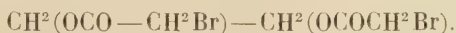
Devant tous ces résultats négatifs, je me suis adressé non plus à l'acide monobromacétique, mais à deux de ses esters : le bromacétate de glycol et le bromacétate de glycérol.

A. — *Bromacétate de glycol.*

C'est un liquide jaune brun, sirupeux, de densité  $d=1,512$ . Nous n'avons malheureusement eu à notre disposition qu'un mélange très impur de mono



et de dimonobromacétate de glycol



Le corps peu soluble dans l'eau se dissout mieux dans l'alcool éthylique à 95 degrés.

Pour mes expériences, je suis parti d'une solution mère à 2 p. 100 en volume dans l'alcool. Au moment de l'emploi, j'en faisais une dilution en sérum physiologique stérilisé, de façon à obtenir dans ma seringue à injections une solution d'ester à 2 p. 1.000. J'injectais le produit sous la peau de l'abdomen ou sous la peau de la face externe des cuisses.

La tableau suivant donnera le nombre d'injections faites à nos Rats et les intervalles respectés entre chaque piqure.

| Jours   |         | Rat 1                                            | Rat 2           | Rat 3           |
|---------|---------|--------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|         |         | —                                                | —               | —               |
|         |         | cm <sup>3</sup>                                  | cm <sup>3</sup> | cm <sup>3</sup> |
| Janvier | 6.....  | 1,5                                              | 1,5             | 1,5             |
| »       | 7. .... | 2                                                | 2               | 2               |
| »       | 8.....  | 2                                                | 2               | 2               |
| »       | 9.....  | Symptôme d'intoxication.<br>Arrêt du traitement. |                 |                 |
| »       | 13..... | 2                                                | 2               | 2               |
| »       | 14..... | mort                                             | 2               | 2               |
| »       | 15..... |                                                  | 2               | 2               |
| »       | 16..... |                                                  | 3               | 4               |
| »       | 17..... |                                                  | sacrifié        | mort            |
|         |         | p. mesures                                       |                 |                 |

La densité du bromacétate de glycol, étant 1,512, 1 cm<sup>3</sup> de la solution à 2 p. 1.000 correspond à 3 mg. 324 de produit; chaque Rat recevait donc, en général, 6 milligrammes de monobromacétate par jour. Comme le montre le tableau, cette dose ne peut être supportée bien longtemps par les animaux.

au bout de trois jours, c'est-à-dire après avoir reçu environ 48 milligrammes du produit, ils manifestent des accidents d'intoxication grave. Le bromacétate de glycol, du moins celui que je possédais, et nous insistons sur son impureté, est donc un corps assez toxique.

### B. — Bromacétate de glycérol.

J'ai réalisé une expérience en tous points semblable avec le trimonobromacétate de glycérol que j'avais à l'état pur. J'ai déjà donné les caractéristiques de ce produit, je n'y reviens donc pas.

Comme pour l'ester précédemment étudié, je partais d'une solution alcoolique à 2 p. 100 dont je faisais une dilution à 2 p. 1.000 ou à 4 p. 1.000 en sérum physiologique au moment de l'emploi. Le nombre des injections est indiqué dans le tableau qui va suivre :

#### INJECTIONS DE LA SOLUTION A 2 0/00

| Jours   |         | Rat 1           | Rat 2           | Rat 3           | Rat 4           |
|---------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|         |         | cm <sup>3</sup> | cm <sup>3</sup> | cm <sup>3</sup> | cm <sup>3</sup> |
| Janvier | 6.....  | 1,5             | 1,5             | 1,5             | 1,5             |
| »       | 7.....  | 2               | 2               | 2               | 2               |
| »       | 8.....  | 2               | 2               | 2               | 2               |
| »       | 13..... | 2               | 2               | 2               | 2               |
| »       | 14..... | 2               | 2               | 2               | 2               |
| »       | 15..... | 2               | 2               | 2               | 2               |
| »       | 16..... | 3               | 3               | 3               | 3               |
| »       | 17..... | 3               | 3               | 3               | 3               |

#### INJECTIONS DE LA SOLUTION A 4 0/00

|         |         |          |          |          |      |
|---------|---------|----------|----------|----------|------|
| Février | 3:..... | 3        | 3        | 0        | 0    |
| »       | 7.....  | 3        | 3        | 3        | 3    |
| »       | 8.....  | 3        | 3        | 3        | 3    |
| »       | 11..... | 3        | 3        | 0        | 0    |
| »       | 12..... | 3        | 3        | 3        | 3    |
| »       | 13..... | 3        | 3        | 3        | 3    |
| »       | 17..... | 3        | 3        | 3        | 3    |
| »       | 21..... | sacrifié | 0        | 0        | 3    |
| »       | 22..... |          | 3        | 3        | 3    |
| »       | 23..... |          | sacrifié | 3        | 3    |
| »       | 24..... |          |          | 3        | 4    |
| »       | 25..... |          |          | sacrifié | mort |

La densité du brocamétate de glycérol étant 1.589, le centimètre cube de la solution à 2 p. 1.000 équivaut à 3 mg. 178. La même dose de solution à 4 p. 1.000 contient 6 mg. 366 d'ester. Les animaux, dans une première série de piqûres, ont donc reçu 6 milligrammes de bromacétate par jour sans manifester d'accident. Dans la seconde série, ils ont pu supporter la dose quotidienne de 18 milligrammes pendant plusieurs jours sans en souffrir. Le Rat n° 4, qui reçut un jour 24 milligrammes, mourut quelques heures après. Je place donc la dose limite aux environs de 18-20 milligrammes par jour, à condition de ne pas prolonger le traitement au delà de quinze jours.

Le grand inconvénient de l'administration des esters sous la peau est constitué par la formation d'escarres, souvent très étendues, s'infectant facilement et faisait beaucoup souffrir les animaux.

TABLEAU IV

*Étude de la toxicité du bromacétate de glycol et de glycérol par voie sous-cutanée.*

| NUMÉROS<br>des<br>rats | BROMACÉTATE DE GLYCOL                          |                                                             | BROMACÉTATE DE GLYCÉROL                                                              |                 |
|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                        | Dose administrée<br>par tête<br>et par jour    | Résultats                                                   | Dose administrée<br>par tête<br>et par jour                                          | Résultats       |
| Rat n° 1...            | 9 mg.<br>pendant 5 jours.                      | Mort.                                                       | 6 mg.<br>pendant 8 jours,<br>18 mg.<br>pendant 8 jours.                              | Pas d'accident. |
| Rat n° 2...            | 6 mg.<br>pendant 7 jours.                      | Intoxication,<br>sacrifié pour<br>mesures avant<br>la mort. | 6 mg.<br>pendant 8 jours.<br>18 mg.<br>pendant 9 jours.                              | Aucun accident. |
| Rat n° 3...            | 6 mg.<br>pendant 7 jours.<br>12 mg.<br>1 jour. | Mort.                                                       | 6 mg.<br>pendant 8 jours.<br>18 mg.<br>pendant 10 jours                              | Pas d'accident. |
| Rat n° 4...            |                                                |                                                             | 6 mg.<br>pendant 8 jours.<br>18 mg.<br>pendant 10 jours<br>24 mg.<br>pendant 1 jour. | Mort.           |

§ 3. — *Comparaison des résultats obtenus  
par les deux méthodes.*

Je pense que l'administration des produits par la voie buccale est la meilleure méthode. En effet, ce mode de traitement est beaucoup plus facile. Une fois la limite de toxicité connue, il n'y a aucun accident à craindre. En second lieu, les escarres produites par les injections de bromacétate sous la peau constituent le gros écueil de la seconde méthode.

On verra plus loin qu'il n'y a aucun avantage à donner la préférence à la méthode sous-cutanée, car elle n'agit pas mieux sur le métabolisme anaérobie des tissus.

## CHAPITRE IV

### ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE SES ESTERS SUR LE METABOLISME ANAEROBIE DES TISSUS *IN VIVO*

---

§ 1. — Cas de l'acide monobromacétique.

§ 2. — Cas du bromacétate de glycérol.

§ 3. — Comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes.

#### § 1. — *Cas de l'acide monobromacétique.*

Un grand nombre des animaux traités par l'acide monobromacétique a été sacrifié afin de mesurer par la méthode manométrique la glycolyse anaérobie de certains tissus.

Comme mes expériences m'avaient familiarisé avec la glycolyse normale du rein et du foie des animaux non traités de notre élevage, c'est encore à ces deux organes que je me suis adressé. Les tissus coupés en tranches très minces, de 0 mm. 3 à 0 mm. 5, étaient suspendus en solution de Ringer glucosée à 2 p. 1.000. La teneur de la solution en  $\text{CO}_3\text{NaH}$  était, comme précédemment, de  $2.10^{-3}$  molécules par litre; l'anaérobiose était réalisée par le mélange de  $\text{N}_2$  et de  $\text{CO}_2$  dans la proportion de 95 volumes du premier pour 5 du second. Les mesures étaient faites à  $37^\circ\text{S}$ , par conséquent dans les mêmes conditions que les mesures effectuées sur les tissus normaux. Dans le tableau qui va suivre, le lecteur verra l'action manifeste de l'acide monobromacétique sur la glycolyse anaérobie du rein *in vivo*.

En effet, celle-ci est inhibée de 66 p. 100. Sur le foie, nous ne constatons aucune action. Il faut en rechercher la raison

dans la grande teneur de cet organe en lipases, qui vraisemblablement détruisent l'acide monobromacétique et ses esters.

TABLEAU V

*Action de l'acide monobromacétique introduit per os  
sur le métabolisme anaérobie des tissus in vivo.*

Intensité de fermentation lactique en mm<sup>3</sup> de CO<sub>2</sub> par mg. sec et par heure.

| TISSUS ÉTUDIÉS   | RATS TÉMOINS                                                                       | RATS<br>NOURRIS AVEC L'ACIDE                                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Foie.....        | 2,2<br>2,5<br>3,0                                                                  | 1,7<br>1,07<br>2,2<br>4,6<br>3,3<br>3<br>1,9                                            |
| Moyennes.....    | 2,6                                                                                | 2,2                                                                                     |
| Inhibition 0.    |                                                                                    |                                                                                         |
| Rein.....        | 6,3<br>8,1<br>5,6<br>7,0<br>8,0<br>8,2<br>7,6<br>6,0<br>7,0<br>9,8<br>10,8<br>10,6 | 0,9<br>4,0<br>2,5<br>0,9<br>4,8<br>2,0<br>2,4<br>3,7<br>2,7<br>0,3<br>4,6<br>2,5<br>4,6 |
| Moyennes.....    | 8,20                                                                               | 2,76                                                                                    |
| Inhibition 66 %. |                                                                                    |                                                                                         |

## § 2. — Cas du bromacétate de glycérol.

Tout aussi intéressante est l'action des esters sur le métabolisme anaérobie de la cellule *in vivo*.

Le bromacétate de glycol ayant tué tous les animaux traités, on ne peut donner les chiffres obtenus avec les Rats soumis à l'action de cet ester. Par contre, l'action du bromacé-

tate de glycérol s'est montrée tout aussi intéressante que celle de l'acide lui-même. Le tableau d'ensemble où je résume mes mesures montrera au lecteur que le bromacétate de glycérol injecté sous la peau des animaux a une action évidente sur la fermentation lactique des tissus et qu'elle concorde d'une façon parfaite avec l'action de l'acide.

On voit, en outre, que l'élimination du produit se fait environ en quarante-huit heures. En effet, les mesures effectuées au bout de ce temps nous font constater une fermentation normale, alors que celles effectuées dix-huit heures après la dernière injection se sont montrées fortement inhibitrices.

TABLEAU VI

*Action du bromacétate de glycérol introduit sous la peau sur le métabolisme anaérobie des tissus in vivo.*

Les chiffres expriment l'intensité de fermentation en mm<sup>3</sup> de CO<sub>2</sub> par mg. sec et par heure.

| TISSUS<br>étudiés | RATS<br>témoins | RATS TRAITÉS                        |                                     |
|-------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                   |                 | Mes. 18 h.<br>après dern. injection | Mes. 48 h.<br>après dern. injection |
| Foie.....         | 2,2             | 0,7                                 | 2,9                                 |
|                   | 2,5             | 1,1                                 |                                     |
|                   | 3,6             | 1,2                                 |                                     |
|                   | <u>2,6</u>      | <u>1,0</u>                          |                                     |
| Moyenne .....     |                 |                                     | 2,9                                 |
| Rein .....        | 8,0             | 1,4                                 | 7,7                                 |
|                   | 8,2             | 1,3                                 | 4,6                                 |
|                   | 9,8             | 3,16                                |                                     |
|                   | <u>7,0</u>      | <u>4,5</u>                          |                                     |
| Moyenne .....     | 8.25            | 2,6                                 | 6.15                                |
| Inhibition 65%.   |                 |                                     |                                     |

### § 3. — *Comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes.*

Je donne cette comparaison dans un tableau d'ensemble qui montre côte à côte les résultats obtenus par les deux méthodes. La concordance de ces résultats est bonne. Les

résultats sont pratiquement identiques par les deux méthodes; on peut en conclure qu'ils correspondent à un phénomène limite, qui est le même dans les deux cas : le bromacétate minéral ingéré agit lorsqu'il est introduit dans la circulation; le bromacétate organique injecté est sans doute rapidement saponifié par la lipase du sérum et nous revenons au cas d'un bromacétate minéral dans la circulation. Une certaine fraction de la fermentation lactique des tissus, moins accessible à l'action des bromacétates pour des raisons physiques ou chimiques, mais qui sont les mêmes dans le deux cas, échappe à l'inhibition. Le phénomène est donc, au fond, le même dans les deux cas.

On voit donc là encore que la voie sous-cutanée n'est pas à préférer à la voie buccale. Cette dernière possède la même efficacité, elle permet de traiter les animaux plus longuement et elle est d'application beaucoup plus simple.

TABLEAU VII

*Comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes.*

|                                                            | PRODUIT<br>INTRODUIT DANS L'ORGANISME<br><i>per os</i>                                        | PRODUIT<br>INJECTÉ SOUS LA PEAU                                                                    |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nature du produit<br>et dose.                              | Acide monobromacétique<br>à la dose de 1 à 10 mg.<br>par jour et par tête<br>pendant un mois. | Bromacétate de glycérol<br>à la dose de 6 à 18 mg<br>par jour et par tête<br>pendant quinze jours. |
| Intensité de fermentation lactique du rein en anaérobiose. | Animaux témoins. + 8,20                                                                       | Animaux témoins. + 8,25                                                                            |
|                                                            | Animaux traités.. + 2,76                                                                      | Animaux traités., + 2,6                                                                            |
|                                                            | Inhibition... 66 %                                                                            | Inhibition... 65 %                                                                                 |

## DEUXIÈME PARTIE

### EXPÉRIMENTATION SUR LES TISSUS CANCÉREUX

---

CHAPITRE I. — La greffe des tumeurs expérimentales.

CHAPITRE II. — Action de l'acide monobromacétique et de ses esters sur le métabolisme anaérobie des tumeurs greffées.

CHAPITRE III. — Action de l'acide monobromacétique et de ses esters sur la croissance des tumeurs.

CHAPITRE IV. — Action de l'acide monobromacétique et de ses esters sur la morphologie des tumeurs.

CHAPITRE V. — Considérations générales.

CHAPITRE VI. — Conclusions.

---



## CHAPITRE PREMIER

### LA GREFFE DES TUMEURS EXPERIMENTALES

---

- § 1. — Nature des tumeurs greffées.
- § 2. — Notions générales sur les greffes.
- § 3. — Techniques.
- § 4. — Réceptivité. Races réfractaires.

#### § 1. — *Nature des tumeurs greffées.*

La greffe du cancer d'un animal à un autre animal de même espèce est une pratique que les tentatives de Hanau, de Moreau et de Loeb ont commencé à mettre en valeur de 1889 à 1900.

Un peu plus tard, vers 1903, le Professeur Jensen de Copenhague, le Professeur Borrel, en France, et l'Ecole de l'Imperial Cancer Research Fund, en Angleterre, ont donné aux techniques de transmission des tumeurs par greffe toute l'ampleur qu'elles méritent.

Grâce aux travaux de ces auteurs, on peut actuellement avec des tumeurs et des élevages appropriés, transmettre le cancer de génération en génération, et étudier dans tous ses détails la cellule cancéreuse tant dans sa morphologie que dans sa composition chimique et sa physiologie.

On sait que les animaux de choix sont : la Souris blanche, le Rat et le Lapin. Chez la Souris, il est possible de greffer un grand nombre de tumeurs, en particulier l'épithélioma du sein, ou tumeur de Jensen, le chondrome d'Erlich, l'épithélioma lobulé de Bashford, etc.

Chez le Rat, se sont surtout : le sarcome de Jensen à cellules fusiformes, l'épithélioma glandulaire du sein attribué à Lewin, l'épithélioma glandulaire de Flexner-Jobling et le carcinome de Walker.

Le Lapin est utilisé surtout pour les tumeurs du goudron que j'ai laissées de côté.

Pour mes expériences, je me suis adressé au Rat blanc, au Rat gris ou au Rat pie, chez lesquels j'ai expérimenté le sarcome de Jensen et le carcinome de Walker.

Le sarcome de Jensen, décrit par cet auteur aux environs de 1901-1902, est une tumeur du tissu conjonctif à cellules fusiformes; elle évolue assez rapidement et atteint en général, au bout de trois semaines à un mois, le volume de l'animal porteur. La tumeur est molle, souvent remplie de sérosité, le centre est toujours nécrosé et souvent même il ne reste qu'une mince couche de tissu sain à la périphérie de la tumeur. Cette constitution crée du reste une grosse difficulté pour la transplantation. Il ne faut jamais attendre ce stade de nécrose pour transmettre la tumeur à un autre animal. Les métastases sont rares, nous n'en avons jamais observé.

Le carcinome de Walker est une tumeur dont l'origine est moins bien connue. Nous avons reçu notre souche de l'Imperial Cancer Research Fund de Londres. Au point de vue histologique, cette tumeur présente l'aspect d'un carcinome atypique.

« Les coupes histologiques montrent une tumeur épithéliale procédant par rubans et par nappes de cellules cubiques. Les noyaux sont en général sphériques, parfois un peu allongés; la membrane nucléaire qui les limite est très accusée, la chromatine est disposée en grains les uns au centre du noyau, les autres plaqués contre la membrane. Les amitoses sont nombreuses. Le cytoplasme est souvent étalé, les cellules métaplasient, c'est-à-dire s'allongent et s'étalent. Les mitoses sont rares.

» Le stroma est constitué par un collagène qui côtoie les

cellules; il est même des territoires où le cytoplasme des cellules et le collagène ne font plus qu'un. Il n'y a pas de lymphocytose marquée. La tumeur ne procède pas par disposition alvéolaire comme dans un carcinome typique. Tout y est diffus : l'ensemencement des cellules comme le stroma. Les travées cellulaires elles-mêmes sont rares.

» Il s'agit plutôt d'une tumeur à cellules dissociées tendant à s'ensemencer à distance.

» Enfin, la vascularisation est très médiocre. On voit par-ci par-là quelques capillaires plus ou moins déshabités de sang.

» Professeur SABRAZÈS. »

Cette tumeur pousse assez bien; elle n'a pas l'inconvénient de se nécroser aussi rapidement que le sarcome de Jensen dont elle peut atteindre cependant le volume. Elle reste toujours ferme, ce qui constitue un grand avantage pour effectuer des coupes régulières. Notons enfin qu'elle donne fréquemment des métastases au niveau de tous les organes. J'en ai observé surtout, au niveau des poumons, de l'atmosphère périrénale, des ganglions iliaques internes et du diaphragme.

## § 2. — *Notions générales sur les greffes.*

On sait actuellement que les transplantations successives augmentent la virulence des tumeurs. Cette notion, déjà ancienne, fut reprise en 1909 par Contamin et a été remise en valeur en 1930 par Simoes-Raposo.

On sait également que le tissu à transplanter doit être intègre, une cellule ne suffit pas, il faut un morceau de tumeur auquel on donne le nom de « greffon ».

Un grand nombre d'auteurs ont étudié l'action des agents chimiques et physiques sur le greffon. Nous citerons notamment Petroff et Krotkina, qui ont montré l'action activante de l'acide arsénieux à la dose de 1/50.000<sup>e</sup> à 1/100.000<sup>e</sup>. Les

greffes résistent évidemment plus ou moins bien à tous les agents physiques ou chimiques dont on leur a fait supporter l'action; nous ne voulons pas donner ici toute la litanie des expériences tentées par les auteurs. Nous insisterons cependant sur le fait que les tumeurs résistent relativement bien au froid.

On prétend qu'Ehrlich a pu transplanter sur une Souris une tumeur conservée à la glacière pendant deux ans, ainsi qu'un chondrome ayant séjourné dans l'air liquide pendant trois jours.

Sans aller aussi loin, nous savons actuellement que les tumeurs peuvent rester à la glacière quelques jours sans en souffrir le moins. Le docteur Cramer m'a lui-même fait savoir qu'une tumeur peut voyager quelques jours par la poste et être transplantée avec succès une fois arrivée à destination. En 1930, cet auteur a montré que des refroidissements et des réchauffements successifs, infligés à des tumeurs transplantables de la Souris et du Rat, révélaient une différence de résistance entre le sarcome et le carcinome. C'est ainsi que les greffes sous-cutanées de carcinome réfrigéré donnent toujours des résultats négatifs, alors que celles de sarcome peuvent être couronnées de succès. Ces différences sont interprétées comme une variation de résistance des cellules au froid.

J'ai moi-même réalisé une petite expérience montrant la résistance du sarcome de Jensen au froid. Des greffons prélevés aseptiquement furent mis à la glacière à  $-3 - 4^{\circ}$  pendant sept jours; au bout de ce temps, ils présentaient encore une certaine intensité de fermentation lactique; certes, cette réaction était fortement diminuée, mais elle existait encore, comme le montrent les chiffres suivants :

Coupes fraîches.

$$\begin{aligned} F_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2} &= + 21,2 \\ &= + 43 \end{aligned}$$

Coupes conservées 7 jours  
à la glacière.

$$\begin{aligned} F_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2} &= + 2,6 \\ &= + 3 \end{aligned}$$

La chaleur est moins bien supportée par le tissu cancéreux. Lewin a pu faire supporter 39 à 40 degrés pendant une demi-heure à certaines tumeurs. Le Professeur Borrel a même pensé que la chaleur semblerait exalter la virulence des tumeurs normalement peu virulentes et qu'elle aurait un effet contraire sur les autres.

Quant aux rayons X, ils influenceraient plutôt l'énergie de croissance que l'aptitude à l'inoculation.

La prise du greffon se fait en général assez rapidement. Au bout de dix jours, on peut dire si l'opération sera ou non couronnée de succès. Koler a montré qu'entre le troisième et le cinquième jour, le greffon subit une nécrose et que l'ablation de ce dernier peut être suivie de résultats positifs. J'ai moi-même pu me rendre compte de ce processus nécrotique sur des Rats sacrifiés trois à huit jours après l'opération de greffe. Koler explique ces faits par la migration des cellules amiboïdes ou l'action des autolysats.

Il semblerait, d'après les expériences récentes de Besredka et Gross, que si l'on inocule un broyat de tumeur, les cellules cancéreuses se disséminent rapidement dans tout l'organisme. Ces auteurs ont, en effet, prélevé le sang et le foie de Souris greffées cinq heures auparavant avec des broyats de tumeurs. Ils ont injecté ce sang et ce foie sous la peau d'une Souris neuve. Quelques jours après, celle-ci présentait des tumeurs au point d'inoculation.

### § 3. — *Techniques.*

Il existe plusieurs techniques de transmission des tumeurs. La méthode du trocard, la méthode de la seringue et celle de la boutonnière.

Il est bon de greffer dans une région bien vascularisée et riche en tissus lâches, le tissu scléreux empêchant la reprise des greffes par insuffisance vasculaire.

Les trois méthodes ont pour but d'introduire quelques cellules de la tumeur souche dans le corps de l'animal récep-

teur soit sous la peau (méthode la plus courante), soit dans le péritoine ou autre partie de l'organisme.

La première méthode introduit un petit fragment de tumeur à l'aide d'un trocard ordinaire. Dans la seconde, les cellules cancéreuses sont transmises à l'état d'émulsion dans du sérum physiologique.

J'ai donné la préférence à la troisième que j'ai appris à pratiquer à l'Institut du Radium de Paris, grâce à la très grande amabilité de M. le Docteur Lacassagne et de son assistant, le Docteur Samssonov.

Le premier principe à respecter est l'asepsie. On doit donc se servir d'un matériel stérilisé. En second lieu, il est bon d'aller lentement et de suivre exactement toujours la même méthode.

On choisira comme tumeur souche une tumeur ayant évolué assez rapidement; mais il est préférable de ne pas attendre que ses dimensions soient trop considérables, car les tumeurs trop volumineuses sont nécrosées et constituent une mauvaise source de cellules vivantes pour le greffage.

Le Rat porteur de la tumeur souche peut être tué ou simplement anesthésié à l'éther. En général, les Rats opérés vivent très bien, même après l'ablation d'une tumeur volumineuse, pourvu que l'hémostase soit correctement assurée et l'asepsie respectée.

Je dispose ma table de la façon suivante : devant moi, le porteur de la tumeur; à gauche, deux boîtes de Pétri stérilisées; sur ma droite, un flacon de teinture d'iode, un flacon d'alcool à 60 degrés, une cuvette contenant de l'alcool iodé (pour y laver mes mains de temps à autre) et enfin le plateau d'instruments. Ce dernier contient deux ou trois paires de ciseaux dont une paire de courbes, quelques pinces à forcipressure, trois pinces à griffes, deux ou trois pinces à disséquer, des agrafes de Michel et le matériel nécessaire pour les poser.

Une fois le Rat anesthésié ou tué, je rase les poils qui recouvrent la tumeur; puis le champ opératoire rasé est enduit de teinture d'iode.

Ce premier temps effectué, l'animal est posé sur un champ stérilisé, où je procède à l'ablation de la tumeur. Celle-ci séparée du porteur, je la mets dans une boîte de Pétri; je choisis la partie qui semble contenir le plus de tissu sain et la débarrasse de la peau qui peut encore y adhérer. La portion choisie est transférée dans la seconde boîte de Pétri pour y être découpée en petits fragments qui constitueront les greffons.

Le second temps, un des plus délicats, celui où aucune faute d'asepsie n'est permise, est terminé. Nous procédons maintenant au greffage proprement dit des animaux.

Pour ceux-ci, l'anesthésie est inutile; sur un champ stérile, un aide maintient l'animal à greffer dont il présente un des flancs à l'opérateur. On rase la région choisie, on la passe rapidement à l'alcool à 60 degrés et on y fait une boutonnière sous-cutanée de 5 à 7 millimètres avec des ciseaux à pointes mousses. Ceci fait, à l'aide d'une sonde cannelée, ou d'une pince moustique, on pratique un petit tunnel de 2 à 3 centimètres dans le tissu cellulaire sous-cutané; avec une pince à dissection, on y introduit un greffon prélevé dans la boîte de Pétri n° 2, et on termine l'opération en fermant la boutonnière avec 1 ou 2 agrafes de Michel, suivant l'importance de la plaie.

Il est facile de greffer ainsi 20, 30, 40 animaux et même plus en une séance, à condition de changer les instruments de temps en temps, de se passer les mains à l'alcool iodé et d'avoir à sa disposition un aide suffisamment entraîné.

Huit jours après l'opération, on enlève les agrafes et on commence à mesurer la croissance des tumeurs. La technique que je viens de décrire m'a toujours donné de très bons résultats; je n'ai jamais eu de mortalité opératoire.

#### § 4. — *Réceptivité. Races réfractaires.*

Les opérations de greffe ne sont malheureusement pas toujours couronnées de succès. Pour certaines tumeurs, il est,

en effet, nécessaire d'avoir des animaux d'une race bien déterminée et des tumeurs adaptées à cette race.

Simoes-Raposo s'étant beaucoup occupé, ces dernières années, de la réceptivité et de la résistance de certains animaux aux greffes, envisage trois facteurs :

- 1° la vitalité du greffon;
- 2° l'état réfractaire des animaux;
- 3° l'hérédité de la susceptibilité.

Il prétend que, dans ces trois facteurs, seule la vitalité du greffon doit entrer en ligne de compte. Les expériences que j'ai réalisées ne peuvent me ranger à cette opinion. Les observations qui vont suivre montrent qu'il existe réellement des tumeurs vis-à-vis desquelles certaines races de Rats se montrent absolument réfractaires.

Notre première tentative de greffage fut faite avec un sarcome de Jensen que nous avons reçu de M. le Professeur Borrel (de Strasbourg). Vingt Rats adultes, de race Bordelaise, furent greffés avec cette source. Nous eûmes 100 p. 100 d'échecs.

Plusieurs mois après l'opération, l'expérience fut reprise sur 18 animaux plus jeunes, mais du même élevage. Les résultats furent encore tous négatifs.

Une autre série d'opérations fut tentée quatre mois après. Nous avons une souche de provenance différente, envoyée par M. le Docteur Lacassagne (de Paris). Vingt Rats Bordelais greffés se montrèrent encore réfractaires.

Devant ces faits, je suis parti à Paris avec 20 animaux de mon élevage. Ils furent greffés à l'Institut du Radium par le Docteur Samssonov, entraîné par dix ans de pratique. Il y eut vingt échecs.

Un mois après, M. le Professeur Borrel m'envoya un nouveau sarcome; les dix greffes tentées ne réussirent encore pas.

Une dernière expérience fut faite avec un sarcome reçu de

M. le Docteur Cramer (de Londres). Le Rat porteur de la tumeur était accompagné de huit frères. J'ai pu alors, dans une même expérience, comparer l'évolution des greffes de cette tumeur sur les Rats Anglais et sur les Rats Bordelais.

Sur les 4 Rats Anglais greffés, les tumeurs évoluèrent très rapidement. Les Rats Bordelais se montrèrent encore réfractaires.

Le sarcome Anglais fut transmis à d'autres Rats Anglais; j'eus la joie de constater 100 p. 100 de résultats positifs. Ces tumeurs de deuxième génération furent greffées sur les animaux d'un élevage Parisien; là encore, elles évoluèrent toutes très rapidement.

J'avais donc à ma disposition une tumeur de virulence démontrée; j'ai fait, en la prenant comme souche, une dernière tentative de transmission sur mes Rats Bordelais. L'échec fut encore complet.

Le tableau suivant et la planche 1 donneront au lecteur un résumé de toutes ces expériences.

TABLEAU VIII

*Résumé des expériences de greffe montrant la non-réceptivité des rats Bordelais au sarcome de Jensen.*

| DATE<br>de greffage | RACE<br>des rats | NOMBRE<br>d'animaux<br>greffés | AGE          | PROVENANCE<br>de la souche<br>du sarcome                                      | RÉSULTATS |         | POURCENTAGE<br>de succès |
|---------------------|------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|--------------------------|
|                     |                  |                                |              |                                                                               | Positif   | Négatif |                          |
|                     |                  |                                | Mois         |                                                                               |           |         | %                        |
| 1932. Mai...        | Bordelais.       | 20                             | 9            | Prof. Borrel,                                                                 | 0         | 20      | 0                        |
| Juill.              | »                | 18                             | 6            | »                                                                             | 0         | 18      | 0                        |
| Oct...              | »                | 20                             | 6            | Lacassagne.                                                                   | 0         | 20      | 0                        |
| Nov. à              |                  |                                |              | »                                                                             |           |         |                          |
| Paris.              | »                | 20                             | 6            |                                                                               | 0         | 20      | 0                        |
| Déc...              | »                | 10                             | 4            | Prof. Borrel.                                                                 | 0         | 10      | 0                        |
| 1933. 18 fév...     | »                | 4                              | 2            | Cramer.                                                                       | 0         | 4       | 0                        |
| 18 fév...           | Anglais.         | 4                              | 2            | »                                                                             | 4         | 0       | 100                      |
| 7 mars.             | Parisiens.       | 8                              | 3            | Souche Cramer<br>entretenu par<br>nous sur rats<br>anglais et pa-<br>risiens. | 8         | 0       | 100                      |
| 16 mars.            | Anglais.         | 2                              | 2            | »                                                                             | 2         | 0       | 100                      |
| 26 mars.            | Parisiens.       | 3                              | 3            | »                                                                             | 3         | 0       | 100                      |
| 14 avrll.           | Bordelais.       | 9                              | 1 1/2<br>à 2 | »                                                                             | 0         | 9       | 0                        |

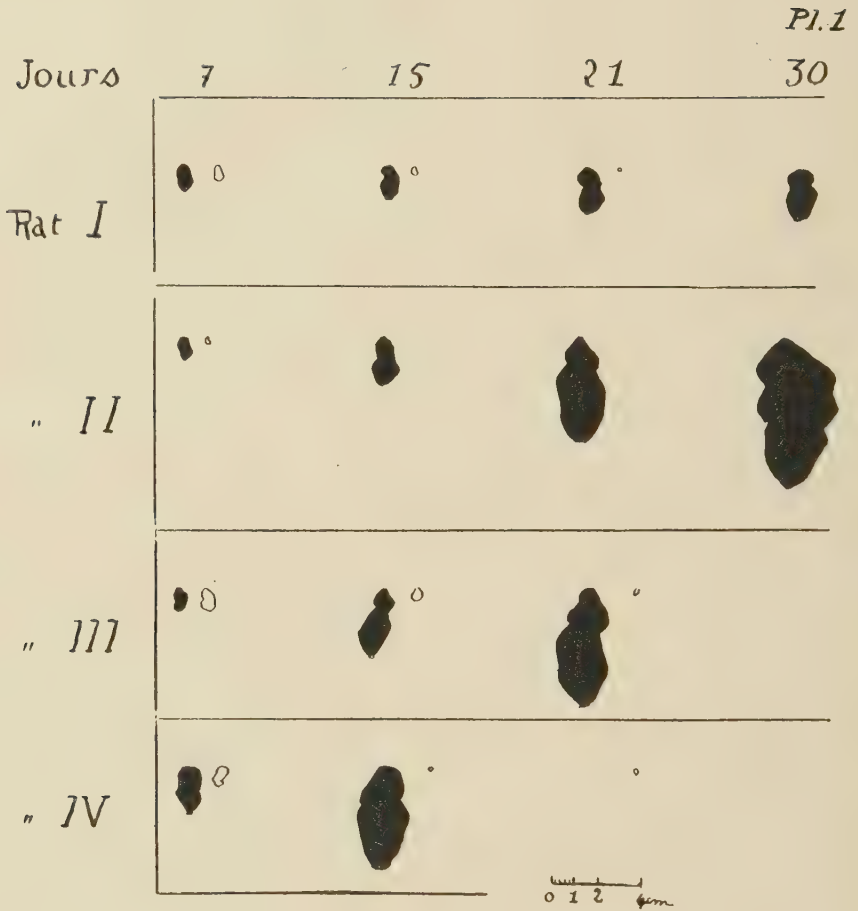


PLANCHE 1

*Comparaison de la croissance du sarcome de Jensen  
sur les Rats Anglais et sur les Rats Bordelais.*

Taches noires = Rats Anglais.

Taches blanches = Rats Bordelais.

Je pouvais donc conclure que la race Bordelaise était réfractaire au sarcome de Jensen. En effet, sur 102 Rats greffés avec trois souches différentes : Strasbourg, Paris et Londres, j'eus 102 échecs. Ces tentatives de greffage, sauf une, furent faites sur des Rats jeunes, de 2 à 6 mois, par conséquent dans des conditions optima.

Avec le carcinome de Walker, je n'ai jamais eu d'échec, quelle que soit la race de Rats utilisée pour les greffes. J'ai utilisé des Rats Bordelais, des Rats Anglais, de « Glaxo Laboratory », de « Wistar Institute », des Rats Français, Parisiens, Bordelais et des Rats de l'Ain. Sur tous ces animaux, le carcinome a poussé également bien.

---

## CHAPITRE II

### ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE SES ESTERS SUR LE METABOLISME ANAEROBIE DES TUMEURS GREFFEES

---

§ 1. — Données du problème.

§ 2. — Action des produits *in vitro* : a) cas de l'acide monobromacétique;  
b) cas des esters.

§ 3. — Action des produits *in vivo*.

#### § 1. — *Données du problème.*

La physiologie cellulaire avec Warburg a montré la grande activité glycolytique de la cellule cancéreuse en anaérobiose. Elle a montré ensuite, avec Lundsgaard, l'action inhibitrice des dérivés halogénés de l'acide acétique sur la glycolyse anaérobie. Certains auteurs ont pensé qu'en ralentissant la fermentation lactique du tissu cancéreux, on pourrait enrayer sa croissance. L'idée pouvait permettre quelques espérances.

Warburg a montré que la fermentation lactique peut permettre à la cellule cancéreuse de se développer et de vivre, mais dans une condition très particulière : l'anaérobiose. En réalité, ce n'est pas la condition de vie habituelle de la cellule *in vivo*. Les expériences que j'ai réalisées vont montrer au lecteur que l'on peut inhiber la fermentation lactique de la cellule cancéreuse *in vivo* sans influencer le moindrement sur sa croissance. Je démontrerai ainsi que la fermentation lactique, bien que très intense chez la cellule néoplasique, ne constitue pas une réaction indispensable pour cette cellule.

Harrison et Mellanby ont essayé, en 1930, l'action de l'extrait pancréatique sur la glycolyse des tumeurs. Ce produit a pu, dans certains cas, inhiber la fermentation lactique du carcinome de la Souris dans la proportion de 28 à 88 p. 100. L'année suivante, ils tentèrent l'action de l'acide monoiodacétique : *in vitro*, l'acide monoiodacétique inhiba toujours la glycolyse anaérobie des cellules du carcinome de la souris; *in vivo*, on trouva qu'il fallait atteindre la dose mortelle pour obtenir une inhibition de la fermentation. Krebs (1931) a inhibé *in vitro* la fermentation lactique du sarcome du Rat de Jensen par une concentration  $3.10^{-4}$  N en iodacétate.

J'ai répété avec l'acide monobromacétique quelques expériences d'inhibition *in vitro*, et j'ai tenté de comparer à l'action de l'acide celle de ses esters. Puis j'ai étudié l'inhibition obtenue en donnant ces mêmes produits à l'animal vivant.

## § 2. — Action des produits « *in vitro* ».

### a) CAS DE L'ACIDE MONOBROMACÉTIQUE.

L'expérience m'a donné les résultats que pouvait faire prévoir ceux que j'avais obtenu sur les tissus normaux.

Les coupes de sarcome étaient mises en suspension dans le liquide de Ringer additionné de quantités variables d'acide monobromacétique. J'ai utilisé, comme toujours, un liquide de Ringer glucosé à 2 p. 1000 dont la teneur en  $\text{CO}^3\text{NaH}$  était égale à  $2 \cdot 10^{-3}$  molécules par litre. Les autres conditions d'expérience étaient les mêmes que dans les chapitres précédents.

Le tableau suivant, résumant mes mesures, montre que l'acide monobromacétique inhibe presque complètement la glycolyse anaérobie du sarcome de Jensen si on l'emploie à de fortes concentrations.

L'acide monobromacétique agit donc aussi bien sur la glycolyse du tissu cancéreux que sur celle des tissus nor-

maux ou des cellules de levure. Nous rentrons là encore dans le cadre de cette idée générale, qu'il n'y a qu'une physiologie cellulaire (tableau IX).

TAB. LEAU IX

*Glycolyse anaérobie du sarcome de Jensen en présence de l'acide monobromacétique in vitro.*

| $F_{CO_2}^{N^2}$<br>DES COUPES TÉMOINS | CONCENTRATION FINALE<br>DU LIQUIDE DE RINGER<br>en acide | $F_{CO_2}^{N^2}$<br>DES COUPES TRAITÉES |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| + 30                                   | N/200                                                    | + 1,22                                  |
| + 31                                   | N/300                                                    | + 1,4                                   |
| + 25                                   | N/600                                                    | + 5,6                                   |

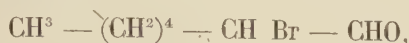
b) CAS DES ESTERS.

J'ai réalisé la même expérience en remplaçant l'acide monobromacétique par quelques-uns de ses esters. J'ai ainsi étudié le bromacétate de glycérol et le bromacétate de glycol. Je suis parti, pour étudier ces corps, de solutions alcooliques au 1/10<sup>e</sup> en volume, de concentrations en sel consignées dans le tableau de mesures représentant les concentrations finales de la liqueur de Ringer contenue dans le récipient de mesure.

Au lieu de constater une inhibition de la fermentation lactique, les mesures nous ont semblé signaler une augmentation parfois considérable de cette réaction. En réalité, il n'en est rien.

Je pense que les esters expérimentés s'hydrolysent et se saponifient très facilement. Dans leur décomposition, l'acide libéré réagit sur le bicarbonate de la solution de Ringer en donnant un dégagement parfois considérable de CO<sup>2</sup>. C'est cette libération de gaz carbonique que nous avons observée dans nos manomètres.

A l'étude de ces produits, j'ai adjoint celle de l'aldéhyde bromo-céanthylique :



préparée par M. le Professeur Kirmann et déjà étudiées sur les levures par Genevois et Kirmann en 1933.

|                                         |                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Coupes témoins .....                    | $\text{P}_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2} = + 13,2$ |
|                                         | $= + 21,2$                                     |
| Coupes traitées par :                   |                                                |
| Bromacétate de glycérol 1/300 .....     | $= + 46,3$                                     |
| Bromacétate de glycol 1/300 .....       | $= + 100$                                      |
| Aldéhyde bromo-céanthylique 1/300 ..... | $= + 80$                                       |
| Aldéhyde bromo-céanthylique 1/600 ..... | $= + 12$                                       |

L'action de l'acide monobromacétique et de ses esters *in vitro* ne nous apprend donc rien de bien nouveau. Beaucoup plus intéressante a été l'action *in vivo*.

### § 3. — Action des produits « *in vivo* ».

Je vais considérer successivement les expériences faites sur les Rats porteurs de sarcome de Jensen et sur les Rats greffés avec le carcinome de Walker.

#### 1° EXPÉRIENCES SUR LE SARCOME DE JENSEN.

Un lot de Rats fut greffé avec un sarcome de Jensen (souche Cramer). Quinze jours après l'opération, alors que les greffes étaient en pleine évolution, les animaux furent soumis aux injections de bromacétate de glycérol, suivant la technique indiquée dans la première partie (chap. III). Les injections furent ainsi réparties :

|           |                      |       |          |        |          |
|-----------|----------------------|-------|----------|--------|----------|
| 3 jours : | 2 cm <sup>3</sup>    | à 2 ‰ | = 3 fois | 6 mg.  | = 18 mg. |
| 4    » :  | 1 cm <sup>3</sup> ,5 | à 4 ‰ | = 4 fois | 9 mg.  | = 36 mg. |
| 2    » :  | 2 cm <sup>3</sup>    | à 2 ‰ | = 2 fois | 6 mg.  | = 22 mg. |
| 1    » :  | 2 cm <sup>3</sup>    | à 4 ‰ | = 1 fois | 12 mg. | = 12 mg. |

Chaque Rat a donc reçu 80 milligrammes de bromacétate. Les injections étaient pratiquées de préférence loin de la tumeur. Nous évitions ainsi, des escarres au niveau du sarcome et montrions qu'il s'agissait non d'une action locale du produit mais d'un processus général. A la fin du traitement, les animaux étaient sacrifiés, par décapitation, pour les mesures. Les coupes de sarcome étaient immergées comme d'habitude dans une solution de Ringer glucosé à 2 p. 1.000 et mises en anaérobiose dans le mélange de N<sup>2</sup> et de CO<sup>2</sup>.

Nous résumons dans le tableau suivant les chiffres obtenus au cours de cette manipulation.

TABLEAU X

*Glycolyse anaérobie du sarcome de Jensen traité par injections sous cutanées de bromacétate de glycérol.*

| CONDITIONS D'EXPÉRIENCE                                                   | F N <sup>2</sup><br>CO <sup>2</sup> | F N <sup>2</sup><br>CO <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                           | Rats témoins                        | Rats traités                        |
| Mode de traitement : Bromacétate de glycérol en injections sous cutanées. | + 27,6                              | + 5.                                |
|                                                                           | + 34,4                              | + 12                                |
|                                                                           | + 28,8                              | + 6,6                               |
|                                                                           | + 19                                | + 11,3                              |
| Durée du traitement après la greffe : 15 jours.                           | + 23                                | + 13                                |
|                                                                           | + 30                                | + 9,8                               |
|                                                                           | + 31                                | + 13                                |
| Durée totale du traitement : 40 jours.                                    | + 25                                |                                     |
| Dose totale de bromacétate reçue : 80 mg.                                 | Moyenne + 27,35                     | Moyenne + 11,3                      |
| Dose moyenne par rat et par jour : 8 mg.                                  |                                     |                                     |
| Inhibition..... 58 %                                                      |                                     |                                     |

Ce tableau montre donc une inhibition de 58 p. 100 de la fermentation lactique. Je ne pouvais m'attendre à un résultat aussi net. Si l'on compare ces chiffres obtenus avec ceux que nous ont donné les expériences sur les tissus normaux,

on se trouve encore en présence d'une concordance frappante :

En effet, sur le rein de Rats nourris avec de l'acide monobromacétique, nous avons obtenu une inhibition de 66 p. 100. Sur les Rats normaux, soumis aux injections de bromacétate de glycérol, nous obtenions 63 p. 100. Ici, les mesures nous ont donné une inhibition de 58 p. 100.

| <i>Rats normaux.</i>                                                                               | <i>Rats cancéreux.</i>                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acide monobromacétique, <i>per os</i> .<br>Inhibition de la fermentation sur<br>le rein :<br>66 %. | Injection sous-cutanée de bromacétate de glycérol.<br>Inhibition de la fermentation lactique du tissu cancéreux<br>58 %. |
| Injections de bromacétate de glycérol.<br>Inhibition de la fermentation sur<br>le rein :<br>65 %.  |                                                                                                                          |

## 2° EXPÉRIENCES SUR LE CARCINOME DE WALKER.

Une série de Rats de toutes races : Anglais, Bordelais, Parisiens, fut greffée avec un carcinome de Walker. Un certain nombre des animaux greffés fut nourri avec l'acide monobromacétique en solution N/10 mélangé au lait.

Chaque Rat recevait par jour 25 milligrammes d'acide. Le traitement dura vingt jours et commença douze jours après la greffe. Au bout de ce temps, les animaux furent sacrifiés pour les mesures que nous résumons dans le tableau suivant (tableau XI).

TABEAU XI

*Action de l'acide monobromacétique sur le métabolisme anaérobie  
du carcinome de Walker.*

| CONDITIONS D'EXPÉRIENCES                                  | F <sup>N2</sup><br>CO <sup>2</sup>           | F <sup>N2</sup><br>CO <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                           | DES RATS TÉMOINS                             | DES RATS TRAITÉS                   |
| Traitement par l'acide monobromacétique en solution N 10. | + 21,2<br>+ 25,8<br>+ 27                     | + 16<br>+ 15<br>+ 22               |
| Dose moyenne par jour et par tête : 25 mg.                | + 37<br>+ 35<br>+ 39                         | + 26<br>+ 15<br>+ 24               |
| Mise en traitement : 12 jours après la greffe.            | + 28,7<br>+ 32,7<br>+ 38,5                   | + 10,7<br>+ 16<br>+ 12             |
| Durée du traitement : 18 à 25 jours.                      | + 21,2<br>+ 19,0<br>+ 41,5<br>+ 41,2<br>+ 22 | + 22                               |
|                                                           | Moyenne + 31,04                              | Moyenne + 19,8                     |
| Inhibition.....                                           | 35 %                                         |                                    |

Ce tableau montre qu'en faisant ingérer à nos animaux la dose de 25 milligrammes d'acide monobromacétique par jour, nous avons pu inhiber la fermentation lactique du carcinome dans la proportion de 35 p. 100. L'inhibition est nette mais elle est moins considérable que dans les cas précédents. En effet, il suffit de faire ingérer aux Rats une dose moitié plus faible pour inhiber la fermentation lactique du rein de 65 p. 100. La cellule carcinomateuse semblerait donc moins sensible à l'action de l'acide bromacétique que les cellules normales ou même la cellule sarcomateuse. La glycolyse de la cellule carcinomateuse est sensiblement plus élevée que celle de la cellule sarcomateuse et beaucoup plus que celle des cellules normales.

Cramer a montré que les cellules carcinomateuses ne réagissaient pas de la même façon au froid que les cellules sarcomateuses.

Borrel a révélé des différences de comportement à la chaleur entre les différentes cellules néoplasiques.

On sait fort bien actuellement que certaines tumeurs épithéliales sont plus sensibles que d'autres à l'action des rayons X. On distingue en effet des tumeurs « radio-sensibles » et des tumeurs « radio-résistantes ».

La différence de réaction aux dérivés halogénés trouvée ici entre les cellules normales, sarcomateuses et carcinomateuses ne doit donc pas nous étonner.

Nous rentrons là encore dans le cadre des idées générales.

Nous pouvons alors tirer de cette première série d'expériences les deux conclusions suivantes :

On peut, en traitant par l'acide monobromacétique ou ses esters les animaux greffés avec une tumeur, inhiber de 35 à 60 p. 100 la glycolyse anaérobie des cellules de cette tumeur.

Certaines tumeurs sont plus résistantes que d'autres à l'action des produits, cette résistance serait facteur de l'activité glycolytique.

---

### CHAPITRE III

#### ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE SES ESTERS SUR LA CROISSANCE DES TUMEURS

---

§ 1. — Expérimentation sur le sarcome de Jensen.

§ 2. — Expérimentation sur le carcinome de Walker.

Un grand nombre d'auteurs ont étudié l'action des agents chimiques sur la croissance des tumeurs :

Les uns ont trouvé l'action activante de certains composés comme l'acide arsénieux (Petroff et Krotkina). D'autres ont étudié, sans succès du reste, l'action des sels de plomb. Ce sont les travaux : de Borrel et de ses collaborateurs en 1922; de Watermann en 1925, de Jowett et Rooks en 1928; de Roffo et Calcagno en 1929, etc., pour ne citer que les principaux.

D'autres auteurs ont recherché l'action du violet de gentiane (Dobrovolskaïa et ses collaborateurs).

D'autres encore se sont adressés aux extraits de tissus ou d'organes (travaux de Barral, en 1928, sur l'action de l'insuline; de Zeitlin, en 1927, sur l'influence de la rate, etc.).

Il était naturel de ma part d'étudier l'influence des dérivés bromés sur la croissance des tumeurs.

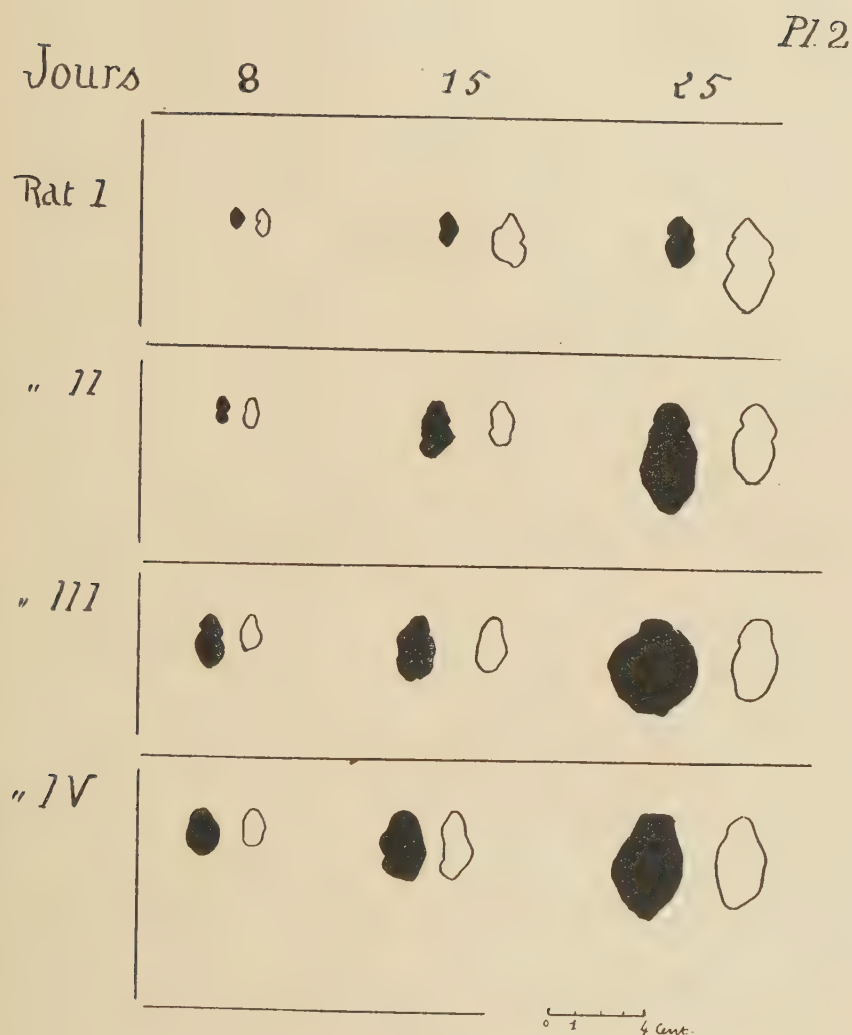


PLANCHE 2

*Croissance du sarcome de Jensen sur des Rats  
soumis aux injections de bromacétate de glycérol.*

Taches noires = Témoins

Taches blanches = Traités

§ 1. — *Expérimentation sur le sarcome de Jensen.*

J'ai greffé un lot de huit Rats Parisiens de trois mois avec un sarcome de Jensen (souche Cramer). Douze jours après l'opération, 4 animaux ont été soumis aux injections quotidiennes de bromacétate de glycérol. Les injections furent ainsi réparties :

3 injections de  $2\text{ cm}^3$  à 2 ‰ =  $2 \times 6 = 12\text{ mg.}$

Repos trois jours.

4 injections de  $1\text{ cm}^3$  3 à 4 ‰ =  $4 \times 9 = 36\text{ mg.}$

Repos trois jours.

2 injections de  $2\text{ cm}^3$  à 2 ‰ =  $3 \times 6 = 18\text{ mg.}$

Chaque Rat a donc reçu en tout 66 milligrammes d'ester en quinze jours. La durée totale de l'expérience fut de vingt-sept jours. Pendant ce laps de temps, j'ai mesuré trois fois les tumeurs avec un mètre souple. Leur évolution est consignée dans un tableau d'ensemble (pl. 2). On ne voit, d'après cette planche, qu'une différence très faible entre la croissance des tumeurs sur les animaux traités et sur les animaux témoins. Le bromacétate de glycérol ne semble donc pas influencer sur la croissance du sarcome de Jensen en évolution.

§ 2. — *Expérimentation sur le carcinome de Walker.*

Cette tumeur étant beaucoup plus facile à manipuler et à transplanter que le sarcome de Jensen, j'ai pu réaliser sur elle de plus amples expériences. Dans une première série, j'ai étudié l'action du bromacétate de glycérol en injection et de l'acide monobromacétique *per os*, sur la croissance du carcinome, en instituant les traitements douze jours après l'opération de greffe. *La tumeur était donc en pleine évolution.*

Dans une seconde manipulation, j'ai institué le traitement quinze jours avant l'opération de greffe : j'essayais de préparer un terrain.

a) PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — *Traitement des tumeurs en pleine évolution.*

Nous avons 16 animaux répartis en quatre lots :

Le lot n° 1, Rats de l'Ain, comprenant trois sujets;

Le lot n° 2, Rats de « Wistar Institut », comprenant trois sujets;

Le lot n° 3, Rats de « Glaxo Laboratory », comprenant cinq sujets;

Le lot n° 4, Rats bordelais, comprenant cinq sujets.

Les deux premiers lots ont servi de témoins. Les deux autres furent traités : l'un (Rats Glaxo), par l'acide monobromacétique *per os*; l'autre (Rats Bordelais), par des injections de bromacétate de glycérol.

Les Rats traités par l'acide monobromacétique recevaient par jour 10 milligrammes d'acide par tête et par jour dans leur alimentation. Je partais de la solution d'acide N/10.

Les Rats soumis aux injections de bromacétate de glycérol recevaient par jour la dose habituelle de 6 milligrammes d'ester. Des escarres malencontreuses et s'infectant rapidement ne me permirent pas de prolonger le traitement à mon gré. Un de mes animaux mourut même d'infection.

J'ai figuré, dans les planches 3 et 4, l'évolution respective du carcinome sur nos 4 lots de Rats greffés. Ces tableaux montrent encore au lecteur l'inefficacité de l'acide monobromacétique et de son ester sur la croissance des tumeurs carcinomateuses en évolution.

b) DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — *Traitement « préopératoire ».*

J'avais 22 animaux en expérience, divisés en 4 lots :

Deux lots témoins, comprenant :

Le lot n° 1 : 3 Rats Hybrides (Bordelais blancs croisés avec Anglais gris);

Le lot n° 2 : 6 Rats de l'Ain.

Pl. 3



PLANCHE 3

*Etude de l'action de l'acide monobromacétique et du bromacétate de glycérol sur la croissance du carcinome de Walker.*

Animaux témoins :

Taches grises = Rats Wistar.

Taches noires = Rats de l'Ain.

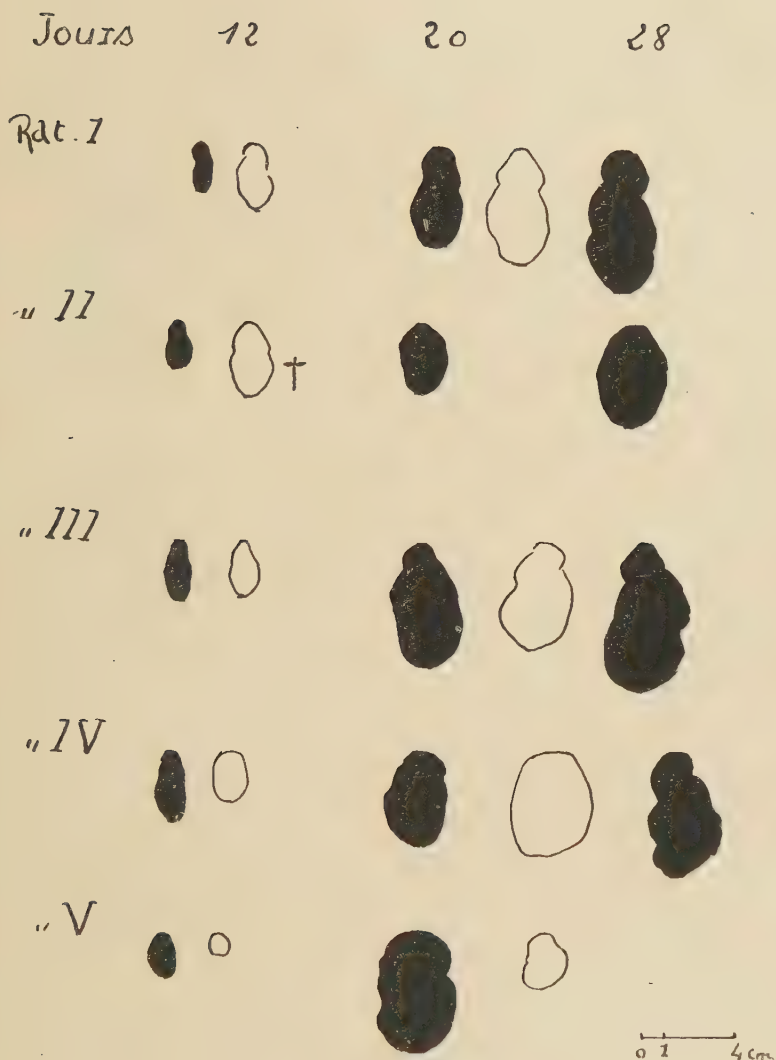


PLANCHE 4

*Action de l'acide monobromacétique et du bromacétate de glycérol  
sur la croissance du carcinome de Walker.*

Animaux traités :

Taches noires = Par le bromacétate de glycérol.

Taches blanches = Par l'acide monobromacétique.

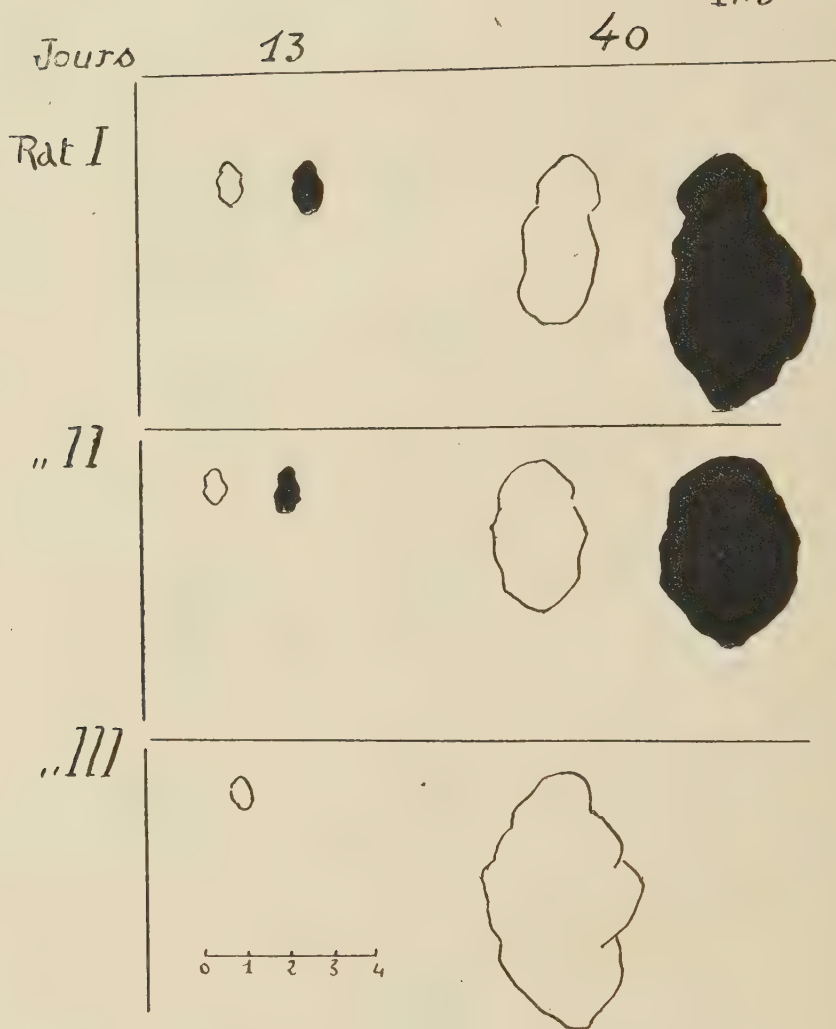


PLANCHE 5

*Rats témoins :*

Taches blanches = Rats hybrides.

Taches noires = Rats de l'Ain.

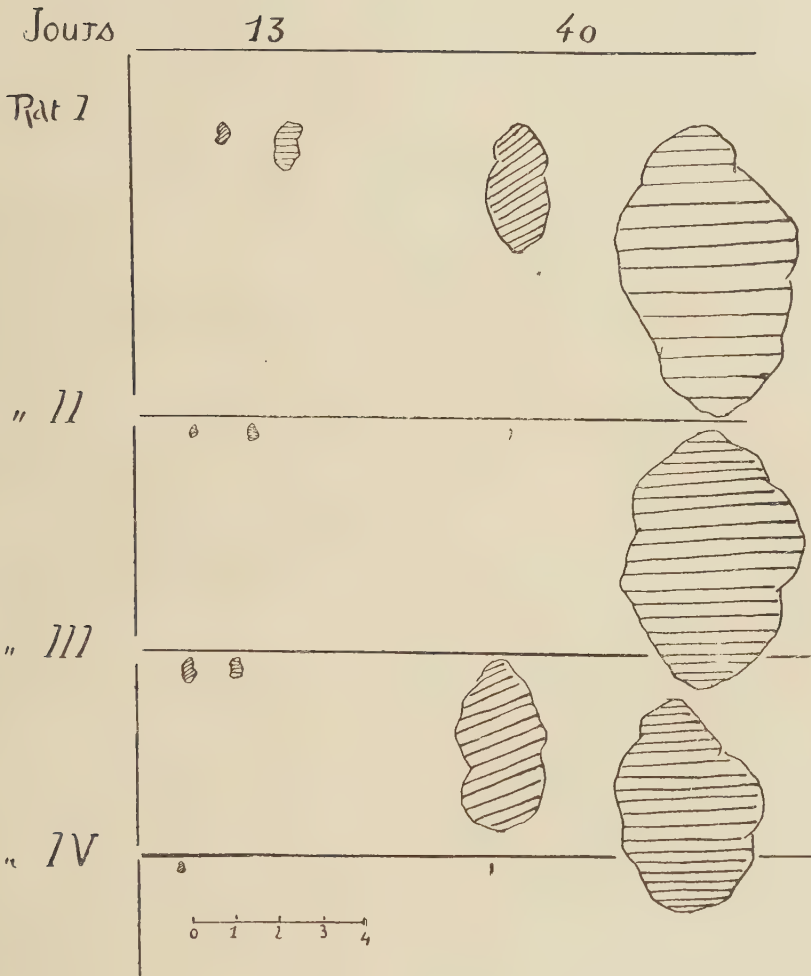


PLANCHE 6

*Rats traités :*

Taches rayées horizontalement = Traités par le bromacétate de glycérol *per os*.

Taches rayées obliquement = Traités par l'acide monobromacétique *per os*.

Deux lots traités :

*Le lot n° 3* : 3 Rats Bordelais, traités par le bromacétate de glycérol *per os* à la dose de 7 milligrammes par jour;

*Le lot n° 4* : 4 Rats de Glaxo, traités par l'acide monobromacétique *per os* à la dose de 10 milligrammes, puis 41 et enfin 55 milligrammes par jour et par tête.

L'expérience dura en tout deux mois :

le 27 juin, mise en traitement des lots n°s 3 et 4;

le 10 juillet, greffe des animaux des lots n°s 1, 2, 3 et 4 avec le carcinome de Walker;

du 10 juillet au 25 août, surveillance et mesure des greffes.

L'évolution des tumeurs est résumée dans les planches suivantes (5 et 6), qui nous montrent :

1° L'évolution normale des tumeurs sur les Rats traités par de fortes doses d'acide monobromacétique;

2° La résistance des Rats II et IV soumis au régime du bromacétate de glycérol;

3° Le développement moins considérable des tumeurs chez les Rats I et III soumis au régime.

Avons-nous réussi à inhiber la croissance des tumeurs chez les Rats II et IV ? Nous ne pouvons encore y répondre; toutefois, l'expérience mériterait d'être reprise avec plus d'ampleur.

---

## CHAPITRE IV

### ACTION DE L'ACIDE MONOBROMACETIQUE ET DE SES ESTERS SUR LA MORPHOLOGIE DE LA CELLULE CANCEREUSE

---

Il était intéressant, pour compléter mon travail, de voir comment la morphologie de la cellule réagissait à l'action de l'acide monobromacétique ou d'un de ses esters.

Pour cela, nous avons fait pratiquer systématiquement les coupes histologiques de toutes nos tumeurs traitées et non traitées afin de pouvoir les comparer.

Il m'a été permis de constater une réaction très intense de la cellule cancéreuse soumise à l'action de l'acide monobromacétique et du bromacétate de glycérol.

1° Sur le sarcome de Jensen, nous avons constaté la souffrance d'un grand nombre de cellules, caractérisée par une condensation de la chromatine du noyau donnant souvent un aspect de pycnose. D'autres fois, le noyau était éclaté et la chromatine fragmentée (karyorexie). Le protoplasme était souvent rétracté, les cellules tendaient alors à s'isoler les unes des autres, sans toutefois y parvenir complètement, comme nous le verrons dans la tumeur suivante.

2° Au niveau du carcinome de Walker, les phénomènes sont encore plus intenses. M. le Professeur Sabrazès ayant bien voulu nous les décrire en détail, nous reproduisons ici son examen :

« Pycnose avec contraction des noyaux, fragmentation, particularité de la limitation des cellules touchées, dont le cytoplasme est limité.



I



II



III



IV

PLANCHE 7

*Comparaison de coupes normales et de coupes traitées.*

- I. — Sarcome de Jensen normal.
- II. — Sarcome de Jansen traité par les injections au bromacétate de glycérol.
- III. — Carcinome de Walker normal.
- IV. — Carcinome de Walker traité par l'acide monobromacétique *per os*.

» Le collagène est moins trabéculaire, la vascularisation médiocre; par endroits, îlots de cellules ayant moins souffert et dans lesquelles le noyau paraît avoir conservé sa vitalité. Amitoses fréquentes dans certains territoires, véritable gigantisme dans un collagène fibrillaire, avec monstruosité nucléaires, comme si le noyau quasi dépourvu de membrane acquérait une chromaticité très marquée. Pas de mitoses. On trouve des cellules qui ont jusqu'à trois noyaux. Par endroits, plages de nécroses. Sur les bords de la tumeur, on note une hyperactivité très marquée. »

Ces examens montrent donc que la cellule ne reste pas indifférente à l'action de l'acide monobromacétique et de ses esters.

La description histologique que je viens de donner correspond à la coupe d'un carcinome de Walker traité par l'acide monobromacétique *per os* pendant trois semaines. Cette coupe a été faite à la périphérie de la tumeur en tissu d'apparence saine. J'ai choisi spécialement cet examen pour montrer qu'il ne s'agit pas d'accidents infectieux au niveau de la tumeur, accidents que certains auraient pu croire provoqués par des injections sous-cutanées de produit au voisinage de celle-ci.

Je montre ainsi que nous sommes en présence d'un processus absolument général. J'ai fait pratiquer ainsi environ une soixantaine de coupes, il serait inutile de les décrire toutes; dans ce travail j'ai donné les caractères essentiels qui ressortent de leur examen (pl. 7). Mais avant de terminer et de donner les conclusions, il importe de préciser certains faits.

J'ai inhibé de 60 p. 100 la glycolyse anaérobie des tumeurs en expérience; en même temps que cette inhibition, j'ai constaté des altérations dans la morphologie de la cellule : je suis là en présence de deux faits brutaux fournis par l'expérimentation, comment les interpréter ?

Considérons la coupe d'une tumeur traitée par l'acide monobromacétique, les manomètres nous donnent une inten-

sité de fermentation F inférieure à la fermentation d'une tumeur normale. L'histologie nous montre que cette coupe est essentiellement « *hétérogène* »; elle se compose de tissu cancéreux normal, de zones hyperactives et de zones mortes ou en souffrance. L'intensité de fermentation mesurée est l'intensité de fermentation *globale* de cette coupe hétérogène. La moyenne des intensités de fermentation des cellules normales, des cellules hyperactives très jeunes et très virulentes, et des cellules en souffrance. Comme les zones vivantes et hyperactives l'emportent en étendue sur les zones mortes, nous sommes en droit d'attribuer la plus grande partie de l'inhibition de la fermentation lactique à l'action de l'acide monobromacétique.

## CHAPITRE V

### CONSIDERATIONS SUR LA CELLULE CANCEREUSE

---

L'ensemble de ces expériences sur les tissus cancéreux m'ont porté à adopter les conclusions suivantes :

1° L'acide monobromacétique inhibe la glycolyse anaérobie de la cellule cancéreuse *in vitro*;

2° L'acide monobromacétique et le bromacétate de glycérol introduits dans l'organisme de Rats porteurs de tumeurs inhibent la glycolyse anaérobie de ces tumeurs, dans la proportion de 35 à 60 p. 100 et cela quel que soit le mode d'introduction du produit dans l'économie de l'animal;

3° Ces produits n'influencent que peu ou pas du tout sur la croissance des tumeurs;

4° Ils modifient d'une façon considérable la morphologie de la cellule et arrivent même à la tuer.

La cellule cancéreuse, amoindrie dans sa glycolyse et sa vitalité, n'en continue donc pas moins à proliférer. Ces faits nous donnent une idée de sa résistance extraordinaire.

Dodds, en 1933, a conclu que la cancérisation résulte d'une modification définitive du métabolisme de la cellule, modification caractérisée par un pouvoir glycolytique très élevé.

Turchini et ses collaborateurs ont récemment pensé qu'en modifiant la fermentation lactique de la cellule cancéreuse par des agents chimiques, celle-ci ne tarderait pas à périr, mais il demande de faire tomber cette réaction au voisinage de 0. La tâche est difficile.

Il est possible de modifier le métabolisme de la cellule

cancéreuse, mes expériences viennent de montrer que l'on peut inhiber *in vivo* la fermentation de 35 à 60 p. 100.

En 1933, Holmes a pu obtenir un résultat analogue au moyen des rayons  $\gamma$  sur des cultures de tissus normaux mais lui, pas plus que moi, n'a réussi à inhiber la croissance.

Harrison et Mellanby ont pu obtenir à l'aide de l'acide monoiodacétique une inhibition de la fermentation allant jusqu'à 80 p. 100, mais l'inhibition fut trop absolue, les animaux sont morts !

Cependant, même avec une inhibition de 35 p. 100, la cellule est en souffrance, les examens histologiques que j'ai reproduits l'ont montré. Il est évident que, sous l'influence du traitement, la glycolyse ne tombe pas brusquement de 100 à 60 p. 100. On sait que l'acide monobromacétique n'a qu'une action momentanée; une fois éliminé, la cellule reprend son métabolisme normal. Mes animaux étaient soumis à un traitement continu; j'admets qu'il existe, pour la cellule, une période de *défense*, et à l'appui de mes recherches j'ai imaginé l'hypothèse suivante :

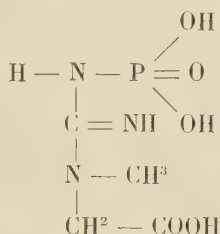
La cellule cancéreuse attaquée par l'acide monobromacétique se défend en se multipliant activement. Elle donne alors naissance à des cellules filles très résistantes, plus virulentes, de forme monstrueuse, correspondant aux zones d'hyperactivité observées sur les coupes. L'acide monobromacétique continuant à attaquer la cellule, la glycolyse de celle-ci continue à rester inférieure à la normale et probablement à baisser de plus en plus. Au bout d'un certain temps, la cellule finit par succomber et à dégénérer; nous sommes dans les zones de grande souffrance et de pycnoses rencontrées sur nos coupes. Pendant ce temps, les cellules filles ont proliféré à leur tour pour répondre à l'attaque de l'acide, et ainsi de suite. Cette hypothèse explique l'hyperactivité de la périphérie des tumeurs, leur croissance normale, la diminution de la glycolyse et l'aspect histologique des coupes.

On peut encore admettre, avec ce que nous savons à l'heure actuelle sur la chimie de la fermentation lactique et la chi-

mie de la cellule cancéreuse, que la diminution de la glycolyse ne nuit pas beaucoup à la vitalité de la cellule, qui peut continuer à se multiplier avec une fermentation lactique amoindrie.

Boyland a montré, en 1932, que les tumeurs contiennent une certaine proportion de créatine (30 à 60 milligrammes pour 100 grammes de tissu). La proportion de  $\text{PO}_4\text{H}^3$  insoluble serait 3 à 4 fois plus élevée que dans le muscle. On rencontre encore, d'après cet auteur, une grande quantité d'acide adénylpyrophosphorique.

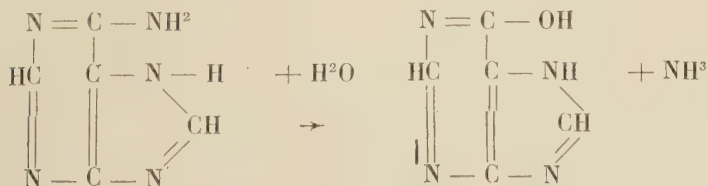
Or, on sait le rôle important que fait jouer Meyerhof à l'acide créatinephosphorique :



au cours de l'empoisonnement par les dérivés halogénés de l'acide acétique. Ce corps, découvert en 1927 par Eggleton et par Fiske et Subbarow, s'hydrolyse en livrant 41 grandes calories par molécule.

On peut encore supposer que la cellule puise son énergie dans un grand nombre d'autres réactions en envisageant cet acide créatinephosphorique, l'acide adénylpyrophosphorique, etc...

On sait en effet, que la formation de  $\text{NH}^3$  au dépens de l'acide adénylique par oxydation dégage une certaine quantité d'énergie :



Nous pensons qu'il serait utile de poursuivre méthodiquement la chimie de la cellule cancéreuse en étudiant une à une chacune de ses réactions, et en prenant pour modèle la chimie de la contraction musculaire si bien éclaircie par Meyerhof.

Nous sommes heureux d'avoir contribué à l'étude d'une des principales réactions de la cellule cancéreuse « la fermentation lactique anaérobie ».

Le problème du cancer est, pensons-nous, en partie, entre les mains de la chimie physiologique.

Si notre travail a pu suggérer quelques expériences aux chercheurs, nous aurons atteint notre but.

---

## CONCLUSIONS

---

L'expérience montre qu'il est possible, sur l'animal vivant, d'inhiber la fermentation lactique anaérobie des tissus, dans la proportion de 66 p. 100, en régime pour ainsi dire permanent, sans arrêter la croissance normale des tissus. Cette inhibition apparaît nettement sur les cellules du carcinome de Walker et du sarcome de Jensen. La croissance des cellules normales et pathologiques se fait malgré l'inhibition de plus de moitié de la glycolyse. Genevois et Cayrol ont fait croître des levures en aérobiose, en arrêtant toute fermentation par une dose convenable d'acide bromacétique. La cellule animale se comporte donc comme la cellule de levure : elle peut vivre aux dépens de sa fermentation, mais elle peut s'en passer et croître, dans l'organisme, aux dépens des seules réactions aérobies et des réactions non liées à la fermentation glucidique. Einar Lundsgaard avait déjà montré que le muscle isolé se contracte encore d'une façon normale, lorsqu'il est traité par une quantité d'acide iodacétique suffisante pour arrêter toute fermentation lactique. Les expériences décrites ici sont une généralisation de l'expérience de Lundsgaard : ce n'est pas seulement une fonction de la cellule musculaire; la contraction qui peut se faire sans fermentation lactique, c'est la vie et le développement de toutes les cellules de l'organisme, qui peuvent se rendre indépendantes de la glycolyse lactique.

Ces résultats nouveaux ont été obtenus par des techniques nouvelles : l'imprégnation de l'organisme animal d'un mélange d'acides halogénés, au moins d'un mélange d'acide

bromacétique et iodacétique. Les acides sont introduits soit à l'état de sels mélangés à du lait, soit sous forme d'ester, notamment d'ester du glycérol. Les esters de glycérol peuvent être injectés dans l'organisme sans danger. Cette dernière méthode est d'autant plus remarquable que divers expérimentateurs ont régulièrement tué leurs animaux en essayant de leur injecter les doses de bromacétates minéraux nécessaires pour une action physiologique.

Ces résultats s'appliquent, d'autre part, à plusieurs races de Rats, à plusieurs échantillons de sarcomes et au carcinome de Walker. Cette expérimentation étendue s'imposait, étant donnée l'importance du sujet. Elle a d'ailleurs donné un ensemble de résultats très cohérents sur les divers objets étudiés, en ce qui concerne l'action des dérivés halogénés. Elle a conduit à mettre en évidence une race de Rat complètement réfractaire à la greffe des diverses sarcomes, alors que cette race accepte fort bien le carcinome de Walker. Il y a donc incontestablement immunité naturelle de certaines races vis-à-vis d'une certaine catégorie de tumeur. Ce résultat est fondé sur plus de cent greffes négatives, sans le moindre résultat positif.

Deux méthodes d'investigations des propriétés des tissus, qui ont chacune fait leur preuve, ont été employées ici simultanément :

1° *Méthode physiologique* (Mesure de l'intensité de la fermentation lactique anaérobie, selon la méthode de Warburg). — Cette méthode donne un résultat statistique, relatif à une masse relativement considérable de cellules;

2° *Méthode histologique* (Etude des coupes de tissu colorées, selon les diverses méthodes classiques). — Les cellules apparaissent alors fortement altérées par les acides halogénés. Les cellules des tissus normaux, comme le rein, ne sont pratiquement pas altérées. Les cellules des tissus pathologiques sont, au contraire, par plages au moins, profondément transformées : il y a des cellules atteintes de pycnose, d'autres de karyorexie; certaines cellules sont sans doute

tuées; d'autres, au contraire, montrent une véritable exubérance. La façon frappante dont la cellule réagit, dans sa morphologie, à l'attaque des dérivés halogénés montre indubitablement qu'elle est atteinte dans son fonctionnement même; elle peut cependant, comme la cellule musculaire, par des réactions vicariantes, se maintenir en vie et se développer avec une vitesse presque normale.

La cellule vivante, et plus encore la cellule cancéreuse, apparaît comme un système extrêmement robuste; la cellule peut subir des altérations graves dans sa physiologie et sa morphologie sans en mourir.

Ce travail n'aboutit encore à aucun résultat d'application thérapeutique possible, même sur l'animal.

Cependant, il est permis d'espérer que, si l'on<sup>e</sup> pouvait expérimenter sur un grand nombre de dérivés halogénés, non saponifiables par l'organisme, on pourrait atteindre *in vivo* la cellule cancéreuse plus qu'elle n'a été atteinte jusqu'ici.

---



## BIBLIOGRAPHIE

---

- AUBEL et GENEVOIS. — Etat actuel de la question des ferments. Gauthier et Villars, Paris, 1929.
- BARONI et COMSIA. — Action des masses nécrotiques provenant du sarcome transplanté avec des fragments d'organes sur l'évolution des tumeurs du sein. *C. R. Soc. biol.*, CXII, 413, 1933.
- BARRAL. — Expériences mettant en évidence l'action de l'insuline sur le développement du sarcome du Rat. *C. R. Soc. biol.*, XCIX, p. 522, 1928.
- BESREDKA et GROSS. — Virulence du sarcome de la Souris par différentes voies d'inoculation, et en particulier par voie intracutanée. *C. R. Soc. biol.*, CXIII, 49, 1933.
- De l'influence de la température sur le virus du sarcome de la Souris. *C. R. Soc. biol.*, CXIII, 48, 1933.
- BISCEGLIE. — De la genèse des tumeurs. *Cancer Bruxelles*, n° 4, 1928, d'après *Néoplasme*, VIII, 106, 1929.
- BOIVIN. — Insuline et cancer. *C. R. Soc. biol.*, XCVII, 809, 1927.
- BOYLAND. — Creatine and phosphorus compounds in malignant tumours. *Journ. of physiology*, LXXV, n° 2, 136, 1932.
- BARRENSCHEEN et BRAUN (Karl). — Untersuchungen über die Glykolyse des Blutes. III, Die Hemmung der Glykolyse. *Biochemische Z.*, CCXXXI, 144-172, 1930.
- BARRENSCHEEN, BRAUN et DREGUSS. — Glykolyse hemmung und Methylglyoxalanhäufung. *Biochemische Z.*, CCXXXII, 165-180, 1930.
- BORREL, BOEZ et DE COULON. — Recherches sur l'action du plomb sur les tumeurs malignes. *C. R. Soc. biol.*, LXXXVII, 1118, 1922.

- BORREL. — Cultures cellulaires étalées sur un plan unique, en couches minces, sur parois de verre. *C. R. Soc. biol.*, XCIV, 364, 1925.
- Cytologie du sarcome de Rous et substance spécifique. *C. R. Soc. biol.*, XCIV, 500, 1926.
- BRISOU (J.) et GENEVOIS (L.). — Recherches sur la présence du facteur Z dans le jus de raisin et les liquides fermentés. *C. R. Soc. de biol.*, CVII, 865, 1931.
- BRISOU (M. et J.). — Absence de toxicité de certains dérivés halogénés en injections sous-cutanées. *C. R. Soc. biol.*, CXII, 1390, 1933.
- BRISOU (J.). — Action de divers dérivés halogénés sur la fermentation lactique des tissus animaux normaux et cancéreux *in vivo* et *in vitro*. *C. R. Soc. biol.*, CVII, 1391, 1933.
- CAMPBELL et CRAMER. — Some effects of alteration of oxygen pressure in the instired air upon cancer growth and body weighe of rats and mice. *The Lancet*, 828, 21 avril 1928.
- CARREL. — Un sarcome du goudron de faible malignité et transmissible par son extrait filtré. *C. R. Soc. biol.*, XCIV, 337, 1926.
- CAYROL et GENEVOIS. — Action de la cystéine sur la fermentation alcoolique en présence de facteur Z et d'acide acétique halogéné. *C. R. Soc. biol.*, CXI, 180, 1932.
- Inhibition spécifique de la fermentation alcoolique des cellules de levure sans arrêt ni de la respiration, ni de la réaction de Pasteur-Meyerhof, ni de la croissance. *C. R. Ac. Sc.*, CXCH, p. 1494, 8 juin 1931.
- CAYROL. — Action des dérivés halogénés sur la fermentation alcoolique. *C. R. Ac. Sc.*, CXCH, p. 446, 14 sept. 1931.
- Recherches sur l'action des acides halogénés et de leurs esters sur les cellules de levures. Thèse Sc. Bordeaux, 1934 et *Ann. de physiologie et physicochimie biologique*, X, 1934.
- CONTAMIN. — Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes. Thèse méd. Lyon, 1909-1910.

- CRABTREE. — Observation on the carbohydrate metabolism of tumours. *Biochem. Journ.*, XXIII, 536, 1929.
- The carbohydrate metabolism of certain pathological overgrowth. *Ninth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 45, 1930.
- On the effect of Repeated freezing and thawing on the oxygen absorption and glycolysis of normal and cancerous cells. *Ninth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 40, 1930.
- Changes in carbohydrate metabolism induced by radium irradiation of tissues. *Tenth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 33, 1932.
- The effects of radium irradiation on the succinoxidase extracted from muscle. *Tenth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 71, 1932.
- GRAMER. — On the possibility of transmitting mammalian neoplasms without the intervention of living cells. *Ninth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 21, 1930.
- Experimental observations on the therapeutic action of Radium. *Tenth Sc. Rep. of the Imp. Canc. Res. Fund*, p. 95, 1932.
- Methoden der experimentellen Krebsforschung. *Handbuch der biologischen arbeitsmethoden*, VIII, Teil 2, S. 747-785, 1932.
- CULLAGH (Mac). — Action de l'extrait pancréatique sur la fermentation lactique du muscle. *Biochem. Journ.*, XXII, 4060, 402, 1928.
- DICKENS, FRANCK et SIMER. — The metabolism of normal and tumour tissue method for the measurement of respiratory quotient in serum. *Biochem. Journ.*, XXV, 973, 844, 1931.
- DICKENS et SIMER. — Observations on tissue glycolysis. The effect of fluoride. *Biochem. Journ.*, XXIII, 936, 1929.
- DICKENS et SIMER. — Carbohydrate metabolism of normal and tumour tissue. *Biochem. Journ.*, p. 904, 1930.
- Normal and tumour tissue metabolism. *Biochem. Journ.*, XXIV, 1301, 1930.

- DICKENS et GREVILLE. — The conversion of fructose and glucose to lactic acid by embryonic tissue. *Biochem. Journ.*, XXVI, 1251 et 1546, 1932.
- DOBROVOLSKAÏA-ZAVATSKAÏA et SAMSSONOW. — Influence du violet de gentiane sur la croissance des tumeurs. *C. R. Soc. biol.*, XCV, 974, 1926.
- DODDS. — Recent biochemical research in cancer with special reference to the metabolism of the normal and malignant cell. *Am. Journ. Cancer*, XV, n° 4, 1931.
- DUCUING. — Traitement médical du cancer. In *Précis de cancérologie*. Collection des *Précis médicaux*, Masson, Paris, 1932.
- FISCHER. — Nouvelles recherches relatives à la biologie des cellules néoplasiques. *Ann. anat.-pathol.*, VIII, 665, 1931.
- FLAKS. — Recherches sur les métastases du sarcome du Rat. *Index anal. Canc.*, VII, 176, 1933.
- FRANK; ADAIR (E.) et HALSEY, BAGG (J.). — Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Behandlung des Krebses durch dichloräthylsulfid. *Ann. Surg.*, XCIII, 190-199, janv. 1931; *In Chem. C.*, I, 2505, 1931.
- GENEVOIS. — Métabolisme et fonction des cellules. Paris, 1931.
- Introduction à la physiologie cellulaire. *Biologie méd.*, XXII, 393, 1932.
- Métabolisme cellulaire des substances azotées. *Biologie méd.*, XXIII, 153, 1933.
- GENEVOIS, CAYROL et NICOLAIEFF. — Action des dérivés halogénés sur les cellules des champignons inférieurs (levures et moisissures). *C. R. Soc. biol.*, CXII, 1382, 1933.
- GENEVOIS et KIRRMANN. — Action des aldéhydes et des cétones halogénés sur les cellules de levure. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 1383, 1933.
- GENEVOIS et NICOLAIEFF. — Action des dérivés halogénés sur la fermentation lactique bactérienne. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 1385, 1933.
- GENEVOIS et BRISOU. — Absence de toxicité des mélanges d'acides halogénés et de leurs esters par voie buccale. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 1389, 1933.

- GENEVOIS et NICOLAIÉFF. — Inhibition de la fermentation lactique bactérienne par les acides aliphatiques halogénés en  $\alpha$ . *C. R. Ac. Sc.*, CXCIV, 1270, 1932.
- GIRARD, PEYRE et BOURSALT. — Essais de sensibilisation d'animaux par des tissus et des sérums de cancéreux. *Bull. Ass. franç. ét. du cancer*, XXII, 320, 1933.
- GYÖRGY, KELLER, BRETHME. — Nierenstoffwechsel und Nierenentnickelung. *Bioch. Z.*, CC, 336, 1928.
- HARRISON et MELLANBY. — The inhibition of lactic acid formation in cancer and muscle. *Biochem. Journ.*, XXIV, 141, 1930.
- A note on the inhibitory effect of monoiodoacetic acid on lactic acid production by cancer tissue. *Biochem. Journ.*, XXV, 770, 1931.
- HOLMES. — Effect of radium in tissue cultures. *Biochem Journ.*, XXVII, n° 2, p. 391, 1933.
- JANY et SELLEL. — Studien über den Stoffwechsel der Zelle. *Biochem. Z.*, CCLXXVI, 248, 1931.
- JOVET et ROOKS. — The effect of metallic salts on the glycolysis acid respiration of tissues. *Biochem. Journ.*, XXII, 720, 1928.
- KISCH. — Weitere Versuche über die Beeinflumung der Tumorumatmung. *Biochem. Z.*, CCXLVII, 334, 1932.
- Beeinflumung der Gewebsatmung durch Aminosäuren. *Biochem. Z.*, CCXLVII, 365, 1932.
- KLEIN et ZIESE. — Studien über tumor arginase, d'après Morel. *Index anal. Canc.*, VII, n° 2, 167, 1933.
- Arginase und arginin inn stoffwechsel der tumoren. *Zeit. f. Krebsf.*, XXXVII, p. 323, 1932; d'après Samssonow, *Index anal. Canc.*, VII, 168, 1933.
- KLEINMAHN. — Über Eiweiss abbaunende fermente in normalen Geweben und bösartigen Geschwülsten. *Klin. Woch.*, X, 1303, 1931.
- KÖRBLER. — Vorgänge bei transplantation von tumorgewebe. *Zeits. f. Krebsf.*, XXXVI, 372, 1932.
- KRAH. — Weitere Versuche zur Schwermetall natru der Zellfermente. *Biochem. Z.*, CCXIX, 432, 1930.

- KREBS et KUBOWITZ. — Ueber den Stoffwechsel von Carcinomzellen in Carcinomserum und Normalserum. *Biochem. Z.*, CLXXXIX, 194, 1927.
- KREBS. — Ueber die Wirkung der Monojodessigame auf den Zellstoffwechsel. *Biochem. Z.*, CCXXXIV, 278, 1931.
- Ueber den Stoffwechsel der Aminosäuren in Tierkörper. *Klin. Bioch.*, XI, 1744, 1932.
- Untersuchungen über den Stoffwechsel der Aminosäuren in Tierkörper. *Hoppe-Seyler's Z. f. Physiol. Chemie*, CCXVII, 191, 1933.
- Größe der Stmung und Gärung in Ubenden Zellen. *Handbuch der Bioch. Mensch. und der Tiere. Ergänzung*, Bd I, 863, 1933.
- KRONTOWSKI, JAZIMIRSKA (A. M.), KRONTOWSKA et SAWITZA. — Action de l'acide monobromacétique et de l'acide monoiodacétique sur le métabolisme des cellules et la croissance *in vitro* et *in vivo* des tissus normaux et des tumeurs. *C. R. Soc. biol.*, CIX, 640, 1932.
- LEWIS (W.-H.). — Notes sur les cellules sarcomateuses. *Archiv für Exper. Zellforschung*, Bd V, 144, 1927.
- LIPMANN. — Versuche zum Mechanismus der Fluoridwirkung. *Biochem. Z.*, CXCVI, 3, 1928.
- Weitere Versuche über den Mechanismus der Fluoridhemmung und die Dissoziationskurva des Fluor-Methämoglobins. *Biochem. Z.*, CCVI, 171, 1929.
- Ueber den Tätigkeitsstoffwechsel des Fluoridvergifteten Muskels. *Biochem. Z.*, CCXVII, 110, 1930.
- LOW BEER et REISS (M.). — Der Einflunder Röntgenbestrahlung auf den Stoffwechsel des Jense Sarkom. *Röntgenstat Univ. Prague, Strahlentheapie*, XLII, 137-139, 1931.
- LUNDGAARD. — Ueber die Ein Wirkung der monoiodenigsäure auf den spaltungs unet oxydations stoffwechsel. *Biochem. Z.*, CCXX, 8, 1930.
- Weitere untersuchungen über Muskel kontraktionen ohne Milchsäurebildeng *Biochem. Z.*, CCXXVII, 51-83, 1930.

- Weitere untersuchungen über die Einwirkung der halogen  
ersigsäuren auf den spaltungs und oxydations stoffwechsel.  
*Biochem. Z.*, CCL, 61, 1932.
- LUNDGAARD et HENRIQUES. — Die Milchsäurefraie « alactacide »  
Muskelkontraktion. *Biochem. Z.*, CCXXXVI, 219, 1931.
- MAURIAC. — Métabolisme des fonctions des cellules. *Journ. de méd.  
de Bordeaux*, CVIII, 335, 1931.
- MEYERHOF. — Chimie de la contraction musculaire. Traduit et  
annoté par Genevois. Delmas, Bordeaux; Hermann et C<sup>ie</sup>,  
Paris, 1932.
- MOEDE. — The influence of iodacetic acid poisoning upon oxygen  
consumption of striated muscle. *Am. Journ. of physiol.*,  
CIII, 94, 1933.
- MURPHY et STURM. — Normal tissues as a possible source of inhibi-  
tor for tumors. *Science*, p. 540-541, 20 mai 1932.
- NEUSS. — La pharmacologie de l'acide bromacétique. *Arch. exp.  
path. et pharm.*, CLX, 551, 1931.
- OGATA (Yushiro). — Gaswechsel des Gewebes der Nebenniere *in  
vitro*. *Japanes Journal of med. science*, III. *Biophysics*,  
II, n° 4, 287, 1932.
- OKABE (Toyokichi). — Gaswechsel des Nierengewebes *in vitro*. *Japa-  
nes Journal of med. science*, III. *Biophysics*, II, n° 4,  
287, 1932.
- PARFENTJEV, DEVRIENT, SUNTZEFF et SOKOLOFF. — The influence of  
various preparations of lactic acid on transplanted tumors.  
I. Action on sarcoma 39. *Am. Journ of cancer*, mars 1932.
- PETROFF et KROTKINA. — Greffes embryonnaires et tumeurs mali-  
gnes. *Bull. Ass. franç. ét. cancer*, XVII, 566, 1929.
- PICARD. — Modification histologiques dans les tumeurs traitées par  
l'organo-thérapie. *C. R. Soc. biol.*, CVIII, 810, 1931.
- QUÉRÉ. — Inhibition de la croissance et du métabolisme chez les  
ferments acétiques. *C. R. Soc. biol.*, CX, 958, 1932.
- Inhibition de la fermentation acétique par divers dérivés  
halogénés. *C. R. Soc. biol.*, CXII, 1388, 1933.
- RAPKINE. — Action de l'acide monoiodacétique sur la glutathion et  
la cystéine. *C. R. Soc. biol.*, CXII, 790, 1933.

- ROBINSON et GRAUER. — Transplantable benign adenomes in rats.  
*Am. Journ. of cancer*, XVI, janv. 1932.
- ROFFO et CALCAGNO. — Le plomb dans le traitement du cancer.  
*Le Cancer*, n° 3, 163, 1929.
- ROFFO. — Nutrition et développement des tumeurs. *Néoplasme*,  
VIII, 233, 1929.
- Glycolyse et insuline dans les tissus. *Bull. Ass. franç., et  
cancer*, XIX, 760, 1930.
- Funcion exito formadora del extracto de tumor en las cul-  
turas de tejidos *in vitro*. *Bul. intern. exp. para el estudio  
y tratamiento del cancer*, 644, déc. 1931.
- La oxido reduccion en el tratamiento del cancer. *Bol. Inst.  
med. exp. para el estudio y tratamiento del cancer*,  
Buenos-Aires, 574, déc. 1931.
- ROFFO et THOMAS. — La chimie du cancer. Vigot frères, Paris, 1933.
- ROUSSY. — Technique des greffes. In *Traité de méd. de Widal*,  
ouvrage sur le cancer.
- RUBENS-DUVAL. — La réaction de l'organisme contre le cancer et  
la thérapeutique anti-cancéreuse. *La lutte contre le can-  
cer*, n° 13, juill.-sept. 1926.
- SABRAZÈS. — Greffes cancéreuses. *Gazette hebdom. sc. méd.*,  
p. 418, 422, 463, 481, 1930.
- SCHROEDER, GLADYS, WOODWARD et PLATT (M. E.). — The effects of  
amines on yeast poisoned by iodacetic acid. *The Journ.  
of biol. Chemistry*, 525, avril 1933.
- SCHWARTZ et OSCHMANN. — Le taux de l'acide lactique musculaire  
dans les contractions des animaux empoisonnés par  
l'acide bromacétique. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 169, 1925.
- SIMÕES-RAPOSO. — Susceptibilité et résistance aux greffes cancé-  
reuses. *C. R. Soc. biol.*, XCV, 1297, 1926.
- Sur l'immunité anticancéreuse acquise par greffe du néo-  
plasme. *C. R. Soc. biol.*, XCV, 1299, 1926.
- Les conditions locales de la susceptibilité aux greffes can-  
céreuses. *C. R. Soc. biol.*, 158, 17 juin 1930.
- REDING. — Le terrain cancéreux et cancérisable. Masson et Cie,  
Paris, 1932.

- SOKOLOFF. — La liquéfaction des tumeurs malignes et le métabolisme du fer. *C. R. Soc. biol.*, CII, 491, 1929.
- TAGUET — Traitement des tumeurs par le venin de cobra. *C. R. Ac. Sc.*, XX, mars 1933.
- THOMAS et BINETTI. — Etude de la variation du pouvoir réducteur des sérums normaux et cancéreux en présence d'extrait de tumeurs. *C. R. Soc. biol.*, LXXXVI, 29, 1922.
- TURCHINI, BROUSSY et LAUTIE. — De quelques considérations sur le métabolisme de la cellule cancéreuse. *Montpellier médical*, III, n° 4, 311, 1933.
- VLES et COULOM (A. DE), UGO (A.). — Sur les facteurs d'évolution des cancers du goudron chez la Souris. *C. R. Ac. Sc.*, IX, 893, nov. 1931.
- WARBURG — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. Traduit par Aubel et Genevois. Félix Alcan, Paris, 1928.
- WATERMAN. — L'action de quelques composés du plomb sur le sarcome de Rous. *C. R. Soc. biol.*, XCIV, 724, 1925.
- ZAKRZEWSKI. — Untersuchungen über den Einfluss von Heparin auf das wachstum der sarkomzellen *in vitro*. *Zeits. f. Krebsf.*, XXXVI, 513, 528, 1932, analysé par Samssonov; in *Ind. Anal. Cancer*, VII, 14, 15, 1933.
- ZEITLIN. — Influence de la rate sur le développement du cancer chez la Souris blanche. *C. R. Soc. biol.*, XCVII, 506, 1927.
-



## DEUXIÈME THÈSE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ :

### **Chimie et physiologie de la folliculine.**

Vu :  
*Le Doyen,*  
J. CHAINE.

Vu bon à imprimer :  
*Le Président de la thèse,*  
A. KIRRMANN.

Vu et permis d'imprimer :  
Bordeaux, le 21 novembre 1933.  
*Le Recteur de l'Académie,*  
A. TERRACHER.





